

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS- OUEST

Année 1974

N° 60

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

KNIAZEFF Pierre

Né le 13 Avril 1949, à Neuilly-sur-Seine.

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON
PAR LA LEVODOPA

(A propos de 55 cas traités depuis trois à quatre ans
au Centre Hospitalier de Saint-Germain-en-Laye)

Président : Mr. André GROSSIORD, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)

1974

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-OUEST

Année 1974

N°

T H È S E

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

KNIAZEFF Pierre

Né le 13 Avril 1949, à Neuilly-sur-Seine.

Présentée et soutenue publiquement le

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON
PAR LA LEVODOPA**

(A propos de 55 cas traités depuis trois à quatre ans
au Centre Hospitalier de Saint-Germain-en-Laye)

Président : Mr. André GROSSIORD, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)

1974

UNIVERSITE DE PARIS

FACULTE DE MEDECINE PARIS OUEST

THÈSE

pour le

DIPLOME EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

Par

KNIAZEFF Pierre

né le 12 mai 1907 à Saint-Germain-Laye

Présentée et soutenue publiquement le

LE 10 JUILLET 1934



LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON

PAR LA LEVODOPA

La levodopa a été utilisée depuis trois à quatre ans
au Centre Hospitalier de Saint-Germain-Laye

Présentée par M. André GROSSIORD, Professeur

DOCTEUR EN MEDECINE

à la Faculté de Médecine

Paris-Ouest

1934

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MA TANTE

ET A MON ONCLE, le Professeur Maurice ARDOUIN,
de la Faculté de Médecine de Rennes,

Qu'ils trouvent ici toute
ma reconnaissance pour
l'aide qu'ils m'ont appor-
tée au cours de mes études
et des trois années passées
auprès d'eux.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE MAÎTRE ,

le Docteur Philippe RAVERDY.

Qu'il trouve ici l'expression de toute notre reconnaissance pour la formation qu'il nous a donnée et pour l'accueil qu'il nous a offert dans son service.

Que son esprit de rigueur nous serve d'exemple tout au long de notre carrière médicale.

A Monsieur le Professeur André GROSSIORD,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, après nous avoir accueilli à Paris-Ouest à notre retour de Rennes.

A nos Professeurs des Facultés de Médecine
de Rennes et de Paris-Ouest

A Messieurs les Docteurs LAMARE,
LARGET,
BRETON,

Chefs de Service de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye,

auprès de qui nous avons
effectué nos stages.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT
DE LA MALADIE DE PARKINSON PAR LA LEVODOPA

(A PROPOS DE 55 CAS TRAITES DEPUIS TROIS A QUATRE ANS
AU CENTRE HOSPITALIER DE SAINT-GERMAIN-EN-LAYE)

P L A N

	Page
Introduction	11
Historique	13
Anatomo-pathologie	17
Biochimie.....	23
Physio-pathologie.....	27
Protocole d'étude	39
Résultats	47
Effets secondaires.....	63
Discussion	73
Conclusion.....	79
Bibliographie	81

I N T R O D U C T I O N

En France, c'est en 1969 à la Salpêtrière et en 1970 dans les autres centres de neurologie, qu'un nouvel anti-parkinsonien, dont on parlait déjà depuis près de dix ans dans la littérature mondiale, la LEVO DOPA, a fait son apparition. Fruit d'une collaboration du clinicien, du biochimiste et de l'histochimiste, la L. Dopa a apporté un renouveau dans la thérapeutique des syndromes parkinsoniens. Ce produit présente une originalité dans la mesure où il s'adresse directement à un déficit métabolique constaté par l'histochimiste, et la maladie de Parkinson devient l'une des rares affections neurologiques où existe une telle thérapeutique partiellement substitutive.

En 1970, lors de notre premier stage hospitalier que nous effectuions dans le Service de Neurologie de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye, nous vîmes les premiers malades y bénéficier de la nouvelle thérapeutique. Notre curiosité s'explique donc si, quatre ans plus tard, nous souhaitons revoir ces malades et apprécier leur état. Tel est, étendu aux malades mis au traitement de L. Dopa en 1971, l'objet de la présente étude.

Nous tenons à remercier ici, une fois encore, notre Maître, le Docteur Philippe RAVERDY, pour la formation qu'il nous a donnée et pour le matériel d'études auquel il nous a permis d'accéder.

Après un bref rappel de l'historique de l'affection, de son anatomo-pathologie, de sa physiopathologie et du métabolisme de la L. Dopa, nous exposerons les méthodes que nous avons suivies pour l'interrogatoire et l'examen de nos patients, ainsi que les idées directrices de notre étude. Nous en viendrons ensuite à l'exposé et à l'analyse des résultats de trois à quatre ans de traitement de L. Dopa et au recensement des effets secondaires observés.

L'enthousiasme constaté lors des premières publications se justifie-t-il toujours ? N'observe-t-on pas un épuisement progressif de l'effet thérapeutique de la L. Dopa ? Voilà à quelles questions nous souhaitons contribuer à répondre par la présente étude.

HISTORIQUE

C'est en 1817 que Sir James PARKINSON décrit la maladie qui porte son nom, dans une publication intitulée "An Essay of the Shaking Palsy". Il décrit la maladie dans sa forme tremblante, attribuant la symptomatologie à des causes cervicales hautes ou bulbaires. CHARCOT complète la description clinique, mais attribue les troubles observés à une névrose ; cependant, c'est lui qui introduit le traitement par les solanées, traitement qui restera le seul connu pendant près d'un demi-siècle.

L'anatomie pathologique reste longtemps obscure. La première autopsie d'un parkinsonien dont on retrouve trace dans la littérature médicale a été pratiquée en 1861 par OPPOLZER, mais elle n'a apporté aucun élément réellement positif. BRISSAUD, dans la 23ème leçon sur les maladies nerveuses, envisage pour la première fois la responsabilité des lésions nigriques, que TRETIAKOFF viendra confirmer en 1919 dans sa thèse, et qui actuellement semble admise par tous.

Si, depuis 1892, seules les solanées introduites par CHARCOT faisaient partie de l'arsenal thérapeutique, ces trente dernières années ont vu apparaître des possibilités de traitement de plus en plus efficaces, dont la L. Dopa, associée à des inhibiteurs de la dopa décarboxylase, est l'élément le plus évolué et le plus efficace à l'heure actuelle. Ainsi, c'est en 1946 qu'apparaissent les anti-parkinsoniens de synthèse introduits par SIGWALD,

BAVET et DUMONT (Diéthazine). En 1947, ce sont les premières tentatives chirurgicales ; elles ont vu leur "belle époque" à la fin des années 1960. En France, c'est presque simultanément qu'apparaissent, à la fin de 1969, deux nouveaux produits : l'un, le fruit d'une découverte fortuite, puisque conçu comme anti-viral : l'AMANTADINE ; l'autre, fruit de dix ans de recherches, la LEVO DOPA.

Le cheminement qui a conduit à l'emploi de la L. Dopa en thérapeutique humaine fait date dans l'histoire de la neurologie, puisque la maladie de Parkinson devient l'une des rares affections du système nerveux où une anomalie métabolique est trouvée. En 1958, CARLSON étudie la répartition des amines dans le cerveau et note une teneur en dopamine très élevée dans les noyaux gris. Indépendamment, mais simultanément, en 1961, EHRINGER et HORNYKIEWICZ, d'un côté, BARBEAU, de l'autre, mènent des recherches sur la dopamine. Les premiers ont noté que le noyau caudé des parkinsoniens contient beaucoup moins de dopamine que chez le sujet normal ; l'autre trouvait une excrétion urinaire très basse des métabolites de la dopamine chez les parkinsoniens.

De ces observations aux premières tentatives de traitement par la L. Dopa, précurseur immédiat de la dopamine capable de franchir la barrière hémato-méningée, le pas fut vite franchi. De leur côté, les recherches histochimiques et physiologiques connaissent un renouveau sur la base de ce maillon métabolique.

Les premiers essais en thérapeutique de la Dopa étaient menés avec le mélange racémique, à faible dose, par voie orale ou veineuse selon les auteurs. Les résultats, selon ces modalités, étaient diversement interprétés, si bien qu'en 1966, FEHLING a pu écrire qu'à la dose employée (1,5 mg/kg I.V.) le produit n'était guère plus actif qu'une injection de soluté salé isotonique. Néanmoins,

BARBEAU, BIRKMAYER et HORNYKIEWICZ, ainsi que ceux qui les ont suivis dans cette voie, publient des résultats encourageants. C'est à COTZIAS que revient le mérite d'avoir osé, le premier, en 1967, utiliser des doses massives de l'isomère lévogyre de la Dopa allant de 6 à 12 grammes par jour et signaler les résultats spectaculaires alors obtenus. Il codifie l'emploi du produit, préconisant une posologie progressivement croissante, protocole qui sera employé par tous.

A ces doses, le traitement n'est pas sans inconvénients. Alors qu'une fraction minime du produit franchit la barrière hémato-encéphalique pour donner les effets bénéfiques, la plus grande part est décarboxylée à la périphérie, créant les effets secondaires que l'on connaît : troubles digestifs et manifestations cardio-vasculaires. Afin de pallier à ces inconvénients, parfois si gênants qu'ils ont mené à l'interruption de traitement de malades pourtant transformés, d'importants travaux ont été conduits de 1967 à 1970 pour mettre au point l'usage, en thérapeutique humaine, des inhibiteurs de la L. Dopa décarboxylase. Ces inhibiteurs permettent de diminuer considérablement les doses de L. Dopa administrées, favorisent son passage de la barrière hémato-méningée, aboutissent à de meilleurs résultats cliniques et à une meilleure tolérance, digestive et cardio-vasculaire du moins.

Si c'est en 1969 qu'à la Salpêtrière la L. Dopa a été utilisée pour la première fois en France, c'est au début de 1970 que la plupart des centres de neurologie l'ont eue à leur disposition. Bientôt, l'association L. Dopa - inhibiteurs de la Dopa décarboxylase sera commercialisée, mettant à la disposition des malades parkinsoniens ce qui constitue actuellement le traitement majeur de la maladie.

ANATOMO - PATHOLOGIE

De nombreuses études anatomo-pathologiques ont été menées depuis que BRISSAUD a soulevé l'hypothèse de la responsabilité des lésions observées dans le locus niger de patients parkinsoniens. C'est TRETIAKOFF qui, le premier, en 1919, démontre cette responsabilité : "Entre les lésions du locus niger et la maladie de Parkinson, existent des relations très intimes. Il s'agit très probablement de relations de cause à effet".

Récemment, à l'occasion du Congrès Bel Air IV qui s'est tenu en 1970 à Genève, ESCOUROLLE, de RECONDO et Madame GRAY ont rapporté leurs constatations de l'examen systématique de cinquante cerveaux de patients ayant présenté une symptomatologie extra-pyramidale. Dans cette publication, à côté des résultats d'une analyse minutieuse, on trouve une critique et une interprétation rigoureuse des lésions observées, ainsi qu'une bibliographie complète sur la neuro-pathologie extra-pyramidale.

Si les lésions du locus niger sont, de l'avis de tous, retrouvées de façon constante chez des malades ayant présenté une symptomatologie parkinsonnienne et tenues pour responsables des désordres observés, d'autres lésions associées, notamment celles du pallidum, sont encore diversement interprétées. De plus, si ces structures sont régulièrement touchées, on peut penser qu'il y a une spécificité des lésions observées en fonction de l'étiologie de la maladie. Ainsi, dans un premier

temps, nous rappellerons la neuro-pathologie de la maladie de Parkinson idiopathique, puis nous envisagerons les lésions trouvées dans les formes post-encéphalitiques ; enfin, nous dirons quelques mots d'autres formes plus rares.

SYNDROMES PARKINSONIENS DEGENERATIFS

MALADIE DE PARKINSON

Dès l'examen macroscopique, une nette décoloration des formations pigmentées, notamment du locus niger, est mise en évidence.

A l'examen microscopique :

1)- Le locus niger présente une raréfaction neuronale portant essentiellement sur la zona compacta. Parallèlement, on note la présence de pigment mélanique extra-neuronal proportionnellement à la dépopulation neuronale. De plus, il existe une gliose astrocytaire et microcytaire. Les corps de Lewy sont trouvés de façon constante.

Le corps de Lewy est une inclusion intracytoplasmique acidophile, arrondie, présentant un noyau central et un halo périphérique. Il se trouve en nombre variable dans les neurones et sa nature biochimique reste une inconnue. Son examen en microscopie électronique montre une ultrastructure fibrillaire et quelques granulations au centre. Le corps de Lewy ne se voit que dans la maladie dite idiopathique. Néanmoins, sa présence a été signalée de façon fréquente, lors de vérifications systématiques de cerveaux de sujets âgés indemnes de symptomatologie parkinsonienne. On les interprète alors comme reflet de formes précliniques de maladie de Parkinson.

Dans la maladie de Parkinson, il n'a jamais été constaté de dégénérescence neuro-fibrillaire.

2)- Le locus coeruleus est souvent atteint. Il est, lui aussi, décoloré du fait d'une raréfaction neuronale. On décrit également en son sein une réaction gliale, la présence de corps de Lewy, ainsi que de pigments mélaniques extra-neuronaux.

3)- Le noyau dorsal du vague, la réticulée au niveau de la calotte protubérantielle sont le siège de lésions analogues.

4)- Quant aux noyaux gris de la base : putamen, thalamus, de même que pour ce qui est du cortex, s'ils présentent des lésions, elles n'ont rien de spécifique.

SYNDROMES PARKINSONIENS POST-ENCEPHALITIQUES

Les lésions anatomiques responsables des troubles extra-pyramidaux observés chez les malades ayant été touchés par l'encéphalite de Von Economo présentent, elles aussi, des aspects caractéristiques. L'existence de lésions du locus niger était signalée par TRETIAKOFF, et leur diffusion, ainsi que leur intensité ont frappé beaucoup d'auteurs. A côté des lésions banales - raréfaction neuronale, pigments extra-neuronaux -, une dégénérescence neuro-fibrillaire constitue un aspect caractéristique de cette étiologie.

Description des lésions

1)- Locus niger :

Très massivement décoloré dès l'examen macroscopique, il présente une dépopulation neuronale intense et diffuse dépassant de loin la zone compacta. Si on note la présence de pigments mélaniques extra-cellulaires, il n'est jamais trouvé de corps de Lewy. Par contre, à l'intérieur des neurones, il existe des aspects de dégénérescence neuro-

fibrillaire en flamme ou en boule, lorsque des colorations argentiques sont pratiquées. La gliose est massive.

2)- Locus coeruleus :

Il présente une dépopulation neuronale plus ou moins intense, des pigments extra-cellulaires, une dégénérescence neuro-fibrillaire et, dans de très rares cas, la présence de corps de Lewy a été signalée. L'intensité de ces lésions est très variable.

3)- Le noyau dorsal du vague est le plus souvent normal.

4)- La réticulée mésencéphalique présente des lésions importantes, voire une atrophie complète de la calotte avec disparition neuronale, gliose, dégénérescence neuro-fibrillaire.

5)- Le globe pâle est parfois touché.

6)- Cervelet, olives, putamen, noyau caudé, cortex et moelle ne présentant pas de lésions significatives.

SYNDROMES PARKINSONIENS POST-OXYCARBONES

Dans cette éventualité étiologique, les lésions pallidales sont prédominantes et la substance noire ne paraît que très rarement touchée. Ces lésions pallidales sont, dans la majorité des cas, sous la forme de deux foyers nécrotiques de taille variable, siégeant à la partie antéro-supérieure du pallidum interne, avec démyélinisation associée de la substance blanche de la capsule interne.

SYNDROMES PARKINSONIENS
APRES INTOXICATION MANGANIQUE

On trouve des lésions pallidales importantes avec prolifération astrocytaire. Il n'a pas été signalé de lésion du locus niger.

SYNDROMES PARKINSONIENS D'ORIGINE VASCULAIRE

Leur réalité est très contestée : les syndromes focaux capables d'entraîner une telle éventualité étant très rares.

SYNDROMES PARKINSONIENS SYPHILITIQUES,
POST-TRAUMATIQUES ET TUMORAUX

Ces éventualités sont également très rares et ne méritent que d'être citées pour mémoire.

— — —

B I O C H I M I E

La L. DOPA (L 3-4 dihydroxyphénylalanine), qui est venue transformer la thérapeutique de la maladie de Parkinson, est peut-être le premier produit employé dans le traitement de cette affection à ne pas résulter de l'empirisme qui a mené à l'emploi des autres drogues. Au contraire, elle résulte d'une longue démarche théorique, fondée sur des faits biochimiques précis que l'application est venue confirmer de manière éclatante. La constatation d'une réduction de la teneur en dopamine au niveau des noyaux gris centraux, chez des malades ayant eu une symptomatologie extra-pyramidale, a conduit, nous l'avons vu, de nombreux chercheurs à proposer une thérapeutique substitutive, espérant ainsi corriger les troubles moteurs observés.

Si c'est la dopamine qui vient agir au niveau des structures cérébrales, c'est à la L. Dopa, son précurseur immédiat, que l'on fait appel en thérapeutique. Cette dernière peut franchir la barrière hémato-méningée, être décarboxylée en dopamine et exercer son action.

La connaissance du métabolisme de la L. Dopa, telle que nous l'apporte le biochimiste, permet de comprendre une grande part de son action bénéfique, les effets secondaires que l'on dit périphériques (troubles digestifs et troubles tensionnels) entraînés par son emploi. Elle permet aussi d'émettre des hypothèses sur la genèse d'effets secondaires dits centraux, tels que fluctuations et mouvements

involontaires.

In vivo, chez l'individu normal, la L. Dopa dérive de la L. Tyrosine sous l'action de la tyrosine hydroxylase. Cette enzyme semble contrôler le niveau de synthèse de la L. Dopa. On ne retrouve de L. Dopa qu'à l'état de traces, car elle est immédiatement transformée en dopamine et poursuit sa voie métabolique qui, nous le verrons, passe par des étapes importantes.

La L. Dopa est un alpha-amino-acide diphénolique : L. 3-4 dihydroxyphénylalanine. Sa forme L est la forme naturelle, la seule active en thérapeutique. La forme D suit un métabolisme différent.

Sous l'action de la Dopa décarboxylase, la L. Dopa est décarboxylée en dopamine dans les cellules nerveuses. Le cofacteur de cette réaction est une diméthoptéridine tétrahydrogénée. L'acide folique, ou vitamine B6, est une ptéridine très voisine de ce cofacteur, et son administration de façon concomitante à la L. Dopa rend le traitement inefficace par un mécanisme de compétition avec le DMPH 4. Certains auteurs pensent que la vitamine B6 facilite la décarboxylation périphérique préférentiellement, diminuant d'autant les apports de dopamine au niveau central si la décarboxylation périphérique n'est pas inhibée, mais, dans le cas contraire, elle faciliterait les apports centraux.

METABOLISME DE LA L. DOPA

La première voie métabolique est la décarboxylation en dopamine. Cette réaction est celle que l'on recherche au niveau central ; la dopamine, ainsi synthétisée, allant combler le déficit créé au niveau des noyaux gris par le processus pathologique. Mais cette réaction se produit également au

niveau périphérique, d'où consommation de la plus grande part de la L. Dopa apportée, d'où une partie des effets secondaires du traitement. On voit ainsi d'emblée l'intérêt de l'administration simultanée de L. Dopa et d'inhibiteurs de la décarboxylation périphérique qui permettrait un apport de doses de L. Dopa moindres, mais plus efficaces puisqu'elles se présenteraient en totalité devant la barrière hémato-méningée et qui éviterait les effets secondaires dus à la décarboxylation périphérique.

Une deuxième voie métabolique est la transamination de la L. Dopa. Elle aboutit à la formation d'acide dihydroxyphénylpyruvique, lui-même métabolisé jusqu'à l'acide homovanillique. Dans les conditions normales, cette voie est mineure, mais elle a été considérée comme responsable, par certains, d'échecs thérapeutiques de la L. Dopa, une déviation métabolique se faisant en sa faveur.

La méthylation de la fonction phénol sous l'action de la catéchol O méthyl transférase est une troisième éventualité du métabolisme de la L. Dopa. Cette voie aboutit à la formation de la 3 OM DOPA et de la 4 OM DOPA. PLEISHER et BARTOLINI estimaient, en 1970, que l'OM DOPA représentait 30 % de la dose administrée. Elle serait également peu sensible à la décarboxylation, mais susceptible de subir une déméthylation en dopa réutilisable. Cette déméthylation serait un processus lent et régulier, considéré comme essentiel par certains auteurs pour qui il expliquerait l'existence d'une amélioration de fond obtenue au bout d'un certain temps de traitement à côté d'une amélioration rythmée par la prise du médicament. Néanmoins, d'autres travaux, derrière BARBEAU, BALDESSARINI et CHACE, tendent à prouver la responsabilité de ces dérivés méthylés dans la genèse des mouvements anormaux si souvent observés au cours du traitement par la L. Dopa. On a même proposé d'administrer des inhibiteurs de la catéchol O

méthyl transférase (ERICSSON) ; mais, si les résultats semblaient encourageants, la haute toxicité de ces produits a interdit leur généralisation jusqu'à présent.

Enfin, la L. Dopa peut entrer dans la voie de la synthèse des pigments mélaniques.

METABOLISME DE LA DOPAMINE

Une première voie s'ouvrant à la dopamine est celle de son stockage dans les terminaisons neuronales dopaminergiques. C'est cette voie que l'on cherche à obtenir en thérapeutique pour pallier le déficit pathologique en dopamine, tel qu'on l'observe dans les syndromes de Parkinson. De nombreuses études expérimentales ont abouti à la proposition d'un schéma de ces terminaisons, mettant en évidence deux pools de dopamine, l'un stocké, l'autre labile, ainsi que les points d'impact de produits capables d'induire expérimentalement un syndrome parkinsonien, réserpine, provoquant une déplétion en dopamine, plénothiasine, bloquant les récepteurs dopaminergiques cérébraux.

La dopamine peut également, sous l'action de la dopamine bêta hydroxylase, se transformer en Noradrénaline, elle-même stockée ou transformée en adrénaline.

Enfin, une voie catabolique propre s'ouvre à la dopamine, celle qui est essentiellement trouvée au niveau central lors de l'utilisation thérapeutique de la L. Dopa, utilisant M.A.O. et C.O.M.T., aboutissant à des catabolites urinaires qui sont essentiellement l'acide homoprotocatéchique, la méthoxydopamine et, surtout, l'acide homovanillique.

PHYSIO - PATHOLOGIE

Malgré les récents apports, tant de l'électrophysiologie que de la biochimie, qui sont venus s'ajouter aux conceptions classiques, la physiopathologie parkinsonienne reste un domaine peu expliqué. Néanmoins, un certain nombre de faits paraissent établis. Nous allons les rappeler ci-dessous, ainsi que les interprétations qui leur sont proposées.

La maladie de Parkinson et les syndromes qui en sont rapprochés touchent essentiellement la motricité. Or, par définition, le dernier maillon de la commande motrice allant aux muscles est le motoneurone alpha de la corne antérieure de la moelle. Il sera donc, dans les affections envisagées, l'exécutant d'une commande anormale. Cette commande peut, soit lui être donnée par les centres régulateurs médullaires, soit venir de centres supra-médullaires.

Nous envisagerons rapidement quels sont ces mécanismes régulateurs, avant de faire le point sur les interprétations données aux trois maîtres-symptômes de la maladie que sont rigidité, akinésie et tremblement.

Mécanismes régulateurs médullaires

La rigidité parkinsonienne se manifeste par une réponse anormalement vive à l'étirement. Mais

la fibre issue du fuseau neuro-musculaire ne peut être, à elle seule, responsable de cette rigidité ; elle serait d'apparition trop brusque et n'aurait pas les caractéristiques de l'hypertonie parkinsonnienne : apparition dès le début de l'étirement et ne variant qu'avec la vitesse de l'étirement.

Il faut donc faire intervenir la boucle gamma : le motoneurone gamma réalise une innervation motrice du fuseau et règle le niveau des influx qui en sont issus, exerçant une activité facilitatrice sur le motoneurone alpha. De plus, la fibre alpha émet, peu après son origine, une fibre récurrente venant s'articuler avec un interneurone dit de Renshaw, lui-même connecté au motoneurone alpha. Par ce circuit, le motoneurone alpha contrôle sa propre activité, l'interneurone de Renshaw exerce une action inhibitrice évitant tout emballement alpha.

Mécanismes de contrôle supra-médullaires

La plupart des structures du système nerveux central interviennent dans la régulation du tonus. Trois systèmes paraissent cependant impliqués de façon prédominante :

- les noyaux gris, que l'on sait lésés dans la maladie de Parkinson ;
- le cervelet ;
- la réticulée.

Les noyaux gris, comme nous l'avons vu, présentent les altérations anatomiques retrouvées dans la maladie. Par ailleurs, ils sont la cible des traitements neuro-chirurgicaux. Ils comportent le néo-striatum (noyau caudé et putamen), à qui l'on attribue un rôle intégrateur, le paleo striatum (pallidum), considéré comme effecteur, ainsi que les noyaux sous-thalamiques, locus niger et corps de Luys essentiellement.

Le noyau caudé et le putamen reçoivent des afférences de tout le cortex et, en particulier, de l'aire motrice. Il émet entre autres vers le pallidum qui, à son tour, émet vers le noyau ventro-latéral du thalamus. Depuis les noyaux thalamiques, des efférences vont au cortex moteur et prémoteur. Un ensemble de connections venant interférer sur le système cortico-spinal se trouve ainsi réalisé.

Trois circuits, l'un ouvert sur le cortex, l'autre sur les formations sous-thalamiques, le troisième fonctionnant en circuit fermé, sont également décrits.

= Circuit pallido-thalamo-striatal :

Les voies effectrices pallidales cheminant dans l'anse lenticulaire sont en connexion avec les noyaux ventro-latéral, ventral antérieur et système intra-laminaire du thalamus. Ces structures thalamiques, essentiellement noyau ventro-latéral et système intra-laminaire, reçoivent des collatérales de la voie pyramidale et émettent vers le striatum. Ce circuit contrôle donc l'influx moteur partant du cortex.

= Circuit pallido-sous-thalamique :

Les fibres inférieures de l'anse lenticulaire sont en connexion avec les noyaux hypothalamiques et sous-thalamiques, ainsi qu'avec la rétículo-mésencéphalique, pouvant ainsi exercer une activité indirecte sur le motoneurone.

= Circuit nigro-strié :

Locus niger et striatum sont étroitement liés par une boucle dopaminergique. En effet, la stimulation du locus niger provoque une libération de dopamine dans le striatum homolatéral, sa destruc-

tion, une déplétion en dopamine dans le striatum du même côté. Cette sécrétion neuronale serait elle-même contrôlée par une boucle strionigrique, le striatum contrôlant sa propre activité. Au niveau du striatum, la dopamine joue un rôle inhibiteur; ainsi, dans la maladie de Parkinson, où la teneur en dopamine est abaissée, cette inhibition est absente, l'action du striatum, qui est freinatrice, s'exerce sans contrôle ou avec un contrôle insuffisant du pallidum.

La réticulée joue probablement un rôle dans la maladie de Parkinson. Elle induirait certainement une symptomatologie qui lui est propre et majorerait certains signes en fonction des circonstances physiologiques et psychologiques. On sait, en effet, qu'elle contrôle le niveau de vigilance, qu'elle contrôle le motoneurone alpha par les voies réticulo-spinales facilitatrices et inhibitrices, qu'elle contribue à coordonner tonus et vigilance.

Le cervelet est, lui aussi, certainement impliqué dans la physio-pathologie de la maladie. On connaît son rôle dans la régulation du tonus par l'intermédiaire de circuits le reliant directement ou non aux formations motrices.

PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'HYPERTONIE

Les expérimentateurs stéréotaxiques chez l'animal n'ont pas permis de créer une lésion intéressant une formation précise et reproduisant l'hypertonie extra-pyramidale. La lésion provoquant le tremblement chez le singe n'induit d'hypertonie que si elle déborde sur l'hypothalamus postérieur, sans que la localisation lésionnelle ait pu être précisée. Ainsi, la connaissance de la physio-pathologie de la rigidité parkinsonienne reste un domaine mal connu et seules des hypothèses peuvent être émises.

Néanmoins, cette hypertonie ne peut résulter que d'une hyperactivité alpha, elle-même dépendant soit d'une modification fonctionnelle de la boucle gamma, soit de l'influence directe des structures supra-médullaires sur le motoneurone.

Dès 1960, RUSWORTH attirait l'attention sur la boucle gamma. Il fait céder l'hypertonie d'une masse musculaire contracturée, par une injection de procaine afin d'annuler l'activité gamma. L'activité volitionnelle s'améliorait et il concluait que l'annulation de l'activité gamma diminuait l'hyperactivité alpha. Quant à l'origine de l'hyperactivité du motoneurone gamma, il estimait qu'elle était due à des structures supra-médullaires, locus niger et striatum essentiellement.

L'hyperfonctionnement gamma, résultant d'un déséquilibre d'action des noyaux gris centraux, semble confirmé par le fait qu'une stimulation du pallidum augmente l'activité gamma, et par le fait qu'une hyperactivité gamma peut être également induite par une stimulation du noyau ventro-latéral du thalamus, montrant du même coup la raison de l'efficacité de sa destruction dans le traitement chirurgical du Parkinson.

On peut également faire intervenir un déséquilibre des sous-groupes gamma : Gamma 1, dynamique,

restant muet ; gamma 2, statique, fonctionnant normalement. Une stimulation du noyau ventro-latéral du thalamus ou du pallidum a un effet facilitateur alpha et inhibiteur gamma. L'induction d'un syndrome extra-pyramidal par la réserpine provoque un silence gamma et une hyperactivité alpha, alors que l'administration de L. Dopa rétablit un équilibre normal. Toutes ces constatations semblent confirmer le rôle de l'hypoexcitabilité gamma dans l'hypertonie extra-pyramidale. La discordance des résultats obtenus par les épreuves de stimulation des structures centrales peut être attribuée aux conditions expérimentales.

La plupart des auteurs estiment que l'hypertonie est la conséquence de la rupture de l'équilibre inhibition - facilitation exercé par les structures supra-médullaires sur les systèmes de régulation médullaires.

Le fonctionnement des structures cérébrales est loin d'être élucidé. On sait que la destruction de l'anse lenticulaire ou du noyau ventro-latéral, ou bien encore de la région sous-thalamique, fait céder l'hypertonie. Logiquement, il faut admettre qu'une influence facilitatrice a été ainsi supprimée. Locus niger et striatum présentent une déplétion en dopamine ; la L. Dopa améliore l'hypertonie, mais quel est le mode de fonctionnement de ce contrôle ? Donner une réponse serait prendre parti, et les hypothèses proposées sont nombreuses.

PHYSIO-PATHOLOGIE DU TREMBLEMENT

Les études cherchant à établir la physiopathologie du tremblement extra-pyramidal bénéficient de la possibilité de reproduction expérimentale de ce tremblement par une lésion du tegmentum mésencéphalique. Elles bénéficient également du caractère rythmique du tremblement parkinsonien, facilement reconnaissable en électro-physiologie. Néanmoins, dans ce domaine encore, une interprétation définitive est impossible à donner.

Grâce notamment aux travaux de POIRIER, il a été montré qu'une lésion touchant la région du tegmentum mésencéphalique, chez le singe, pouvait induire un tremblement répondant aux critères du tremblement extra-pyramidal : 3 à 5 cycles par seconde, disparition lors du mouvement volontaire, abolition par destruction du noyau ventro-latéral du thalamus. Cette lésion intéresse le noyau rouge et ses afférences, la pars compacta du locus niger, ainsi que des formations réticulaires. Elle interrompt la voie nigro striée, ainsi qu'un circuit issu du noyau rouge, gagnant l'olive bulbaire, puis le noyau dentelé du cervelet et revenant au noyau rouge.

L'électrophysiologie, de son côté, tend à montrer l'existence d'influx trémorigènes et permet d'apprécier l'incidence sur le tremblement de la stimulation de diverses structures cérébrales.

Ainsi, on a noté chez l'animal des influx à 3-5 cycles par seconde, issus du cortex moteur, ainsi que du noyau ventro-latéral. Des enregistrements faits chez l'homme, lors d'interventions stéréotaxiques, ont également relevé un rythme semblable au niveau du noyau ventro-latéral. On en est venu à évoquer l'existence d'un "pace-maker" du tremblement et à l'assimiler au noyau ventro-latéral du thalamus.

Quant aux stimulations intra-cérébrales, il a été montré qu'à certaines fréquences, la stimulation du noyau ventro-latéral, plus que celle du striatum, pouvait modifier un tremblement préexistant ou révéler un tremblement latent.

Ces travaux ne peuvent, certes, pas donner une preuve formelle de l'existence d'un centre trémorigène, mais, venant s'ajouter aux bons résultats de la destruction stéréotaxique du noyau ventro-latéral du thalamus, ils confirment le rôle majeur joué par cette structure.

D'autres études ont porté sur le retentissement de ces lésions du tegmentum mésencéphalique sur la teneur en dopamine des noyaux gris. Ces lésions entraînent une diminution de la teneur en dopamine au niveau du corps strié ipsilatéral à la lésion, semblable à celle qui est observée dans les cerveaux des parkinsoniens.

Au terme de cet exposé de faits expérimentaux, les interprétations possibles restent des hypothèses. On peut les reprendre, comme H. MAMO, sous forme d'une série de questions.

- Peut-on assimiler le noyau ventro-latéral à un centre trémorigène, tenant compte de l'efficacité de sa destruction pour faire disparaître le tremblement et de sa stimulation pour l'amplifier, de l'activité rythmique que l'on y enregistre au cours des interventions stéréotaxiques ?

- Peut-on estimer que, par le noyau ventro-latéral, le système extra-pyramidal est seul responsable du tremblement, alors que ce noyau est le point de projection de tant de fibres, notamment cérébelleuses ?

- Quelles sont les structures intéressées au niveau de la moelle ? Certains excluent une parti-

cipation exclusivement gamma, le tremblement, contrairement à l'hypertonie, persistant après la section des cornes postérieures. Il semble que ce soit le motoneurone alpha qui soit le principal intéressé, sous l'influence directe des centres supérieurs.

- Quelles sont les voies de transmission de l'influx trémorigène ? La plupart des auteurs estiment que cette voie part du noyau ventro-latéral, va au cortex moteur, se poursuit par la voie pyramidale, pour se terminer au niveau du motoneurone alpha. Cependant, une éventuelle participation gamma ne semble pas exclue en tant que régularisatrice du tremblement.

o
o o

PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'AKINESIE

Grâce aux études pluridisciplinaires menées ces dernières années, la connaissance du mécanisme de l'akinésie a reçu relativement plus d'apports que les autres symptômes de la maladie de Parkinson.

HORNYKIEWICZ propose de nombreux arguments permettant de considérer que l'akinésie est due à un dysfonctionnement du pallidum, lui-même consécutif à la dégénérescence nigrierienne. La destruction des deux pallidums induit une akinésie expérimentale. La destruction thérapeutique du pallidum interne, qui améliore tremblement et rigidité, est sans action sur l'akinésie ou bien l'aggrave. L'interruption du circuit nigro strié chez le singe fait apparaître une akinésie en même temps qu'une déplétion en dopamine du striatum. Il semble donc que le locus niger exerce une action facilitatrice sur la motricité. Le locus niger transmet son action au pallidum par l'intermédiaire du striatum.

De son côté, le striatum aurait plutôt une activité inhibitrice sur la motricité. En effet, dans la chorée de Huntington, où l'on observe une motricité anormale, c'est à son niveau que l'on observe les principales lésions anatomiques.

L'action du striatum serait donc contrôlée par le locus niger par l'intermédiaire de la voie nigro striée dopaminergique. La réserpine, vidant les stocks de dopamine, induit une akinésie, de même que l'administration d'alphaméthylmétyrosine qui bloque le métabolisme des amines cérébrales au niveau de la tyrosine.

Cette conception du mécanisme de l'akinésie expliquerait aussi l'action préférentielle de la L. Dopa sur ce symptôme : restaurant la teneur en dopamine du striatum, elle permet au locus niger

d'exercer son action facilitatrice. On a même voulu expliquer ainsi l'apparition des mouvements anormaux au cours des traitements à la D. Dopa : les récepteurs dopaminergiques, privés depuis longtemps de dopamine, donc non stimulés, seraient hyperexcitables grâce à cet apport (BARBEAU).

Il semble donc que l'on puisse conclure que l'akinésie parkinsonienne peut être considérée comme le résultat d'une activité inhibitrice anormale du striatum sur le pallidum, activité qui n'est plus modulée par le contrôle dopaminergique du locus niger.

PROT O C O L E D ' É T U D E

I - EFFECTIFS ET SELECTION DES CAS.

Notre étude s'adresse à tous les cas de maladie de Parkinson ou de syndromes parkinsoniens mis au traitement de L. Dopa dans le Service de Neurologie du Centre hospitalier de Saint-Germain-en-Laye, depuis que ce service a été approvisionné en L. Dopa (Mars 1970), jusqu'à Décembre 1971. Le recul porte donc à trois ou quatre ans. C'est sur ce seul critère que fut mené l'examen du fichier qui a permis de recenser 55 malades constituant notre série. Ils sont répartis de la façon suivante :

- 28 malades traités depuis 1970,
- 27 malades mis au traitement en 1971.

Il faut néanmoins tenir compte de quatre malades décédés, de sept arrêts de traitement pour intolérance, et de dix malades perdus de vue et que l'on n'a pu examiner au terme du délai choisi pour notre étude, ce qui ampute de quatorze malades notre série initiale.

II - MODALITES D'EXAMEN DES MALADES.

Les trente-quatre malades de notre série qui sont toujours suivis en consultation ont été examinés au cours de l'année 1974, soit au cours d'une consultation périodique, soit lors d'une hospitalisation.

Nous les avons personnellement examinés selon un protocole précis, puis le résultat de notre examen a été confronté avec celui de Mr. RAVERDY, afin d'obtenir une cotation comparable à celles qui ont été établies au cours d'examens antérieurs. Pour les mêmes raisons, le protocole de notre examen est inspiré de celui que Mr. SIGWALD a proposé il y a quelques années. Ce protocole figure en effet au dossier de la plupart de nos malades, établissant un bilan chiffré à des intervalles de temps variables depuis le début du traitement. Toutes les fois qu'il a été possible, nous avons repris ces données, nous y avons joint nos résultats, afin d'essayer d'apprécier l'évolution de l'état de nos malades au cours des années.

L'examen de nos malades comporte avant toute chose des questions d'ordre général : âge, origine sociale notamment. Il nous a paru, en effet, intéressant de savoir qui sont ces malades qui ont été les premiers à bénéficier de la nouvelle thérapeutique. Le recueil des antécédents personnels et familiaux a été mené avec le plus de soin possible et, dans quelques cas, il a permis de mettre en évidence un trait saillant, tel que le mari d'une de nos patientes qui était également parkinsonien ; ailleurs, il nous force à nuancer nos résultats, comme par exemple lorsqu'une arthrose vient s'ajouter au trouble central pour limiter la motricité.

Viennent ensuite les renseignements concernant la maladie elle-même. Nous avons essayé d'établir le type de maladie : idiopathique, d'origine post-encéphalitique ou autre. L'interrogatoire a essayé aussi de retrouver l'âge de la maladie, mais ses résultats sont assez décevants, le malade confondant début du traitement et début de la maladie, et n'ayant guère prêté l'attention à des troubles mineurs tels qu'une micrographie débutante ou un léger tremblement, lors d'efforts d'attention. Néanmoins, une approximation satisfaisante peut être obtenue.

Dans l'étude des traitements antérieurs, une place essentielle est réservée à une éventuelle intervention stéréotaxique, afin d'en évaluer l'incidence sur le résultat du traitement à la L. Dopa. Nous avons essayé de savoir quels types d'antiparkinsoniens classiques prenaient nos malades avant la Dopa ; mais le nombre des patients pouvant répondre avec précision à cette question est trop faible pour qu'une étude puisse en être faite. Par contre, nous avons relevé tous les traitements qui sont actuellement associés à la L. Dopa : antiparkinsoniens classiques et kinésithérapie, ce qui nous montre que, dans notre série, la grande majorité des malades reçoivent un traitement médicamenteux associé et subissent une rééducation régulière.

L'interrogatoire et l'examen des dossiers de tous les malades ayant été mis au traitement ont permis de relever les accidents et incidents survenus lors de l'institution du traitement, lors des années écoulées ou persistant. Nous avons insisté sur cinq aspects particuliers : troubles digestifs, cardio-vasculaires, psychiques, mouvements anormaux et fluctuations de l'effet thérapeutique, - points signalés par tous les auteurs ; mais, lorsqu'un fait particulier est signalé par le malade, nous le relevons. Ainsi, certains se plaignent d'une asthénie, d'autres d'une tachypnée. Savoir si de tels faits sont imputables ou non au traitement est délicat, vu leur nombre réduit et le peu de cas identiques signalés dans la littérature.

L'importance de ces accidents, comparée au bénéfice tiré par le patient, voire un décès, peut conduire à l'arrêt du traitement. Une étude sera faite sur les motivations des interruptions définitives du traitement à la L. Dopa, sur les causes du décès si elles sont connues, ainsi que sur les raisons qui ont poussé à instituer chez certains malades un traitement avec l'association L. Dopa et inhibiteur de la dopa décarboxylase.

Notre questionnaire relève la dose de Dopa lors de la première hospitalisation, la dose maximum prise, la dose actuelle et les causes de réduction de posologie.

Vient ensuite l'examen clinique proprement dit. Les trois principaux symptômes parkinsoniens sont analysés en fonction de quelques signes simples. Une note est attribuée à chaque signe, retenant le score du côté le plus atteint. La cotation se fait en quatre grades : atteinte nulle : 0, minime : 1, modérée : 2, forte : 3. L'étude de la rigidité se fait par l'appréciation du ballant des membres, de l'exécution de l'épreuve des marionnettes, de l'intensité des réflexes de posture au niveau du coude et de la liberté de la pronosupination passive des avant-bras.

L'akinésie est évaluée en fonction du nombre des mouvements spontanés, de l'importance de la participation des mains au discours, du balancement des bras à la marche, de l'attitude et du faciès. Nous estimons que ces quelques signes simples reflètent assez fidèlement l'importance de la rigidité et de l'akinésie.

Pour ce qui est du tremblement, l'examen est soumis à l'aléa important qu'est l'état psychologique du malade : une émotivité le renforçant, une volonté de satisfaire l'examineur le faisant disparaître ou l'atténuant. Nous nous sommes donc efforcé de saisir ce tremblement alors que le malade était assis dans la salle d'attente, ainsi que lorsqu'il se rendait à la salle d'attente : une cotation du tremblement de repos et à la marche, dans des conditions peu perturbées, était ainsi possible. Nous avons aussi noté, lors de notre examen, le renforcement du tremblement lors d'efforts d'attention; l'épreuve du calcul mental était retenue. Le tremblement était donc noté pour un moment donné avec le maximum de précautions possible ; mais nous sommes bien conscient, connaissant la variabilité de ce symptôme, qu'il ne s'agit que

d'une approximation.

Enfin, chaque malade était soumis à un examen neurologique complet, à la recherche d'une symptomatologie associée.

Les données de l'examen clinique étant ainsi consignées, nous avons tenu, suivant l'exemple de nombreux auteurs, de nous faire préciser par l'interrogatoire la façon dont sont exécutées un certain nombre d'activités quotidiennes, afin d'établir un bilan fonctionnel.

En effet, pour le malade, c'est plus sur la liberté des gestes quotidiens que se juge le résultat du traitement que sur l'examen clinique du médecin. Nous avons donc coté la marche, recherché l'existence d'un piétinement au départ ou au passage d'une porte; nous avons demandé un échantillon d'écriture et apprécié son caractère tremblé ou micrographique.

Nous avons aussi demandé si une activité professionnelle a pu être maintenue ou reprise et, de même, nous nous sommes enquis d'éventuelles activités domestiques que peuvent exercer nos patients. Pour ce qui est des activités quotidiennes proprement dites, c'est sur l'aisance de la coupe de la viande, de la toilette, brossage des dents ou des cheveux et rasage essentiellement, en fonction de la facilité avec laquelle le malade se lève, se couche, se retourne dans son lit, exécute des gestes fins : coud, tricote, remonte sa montre, que nous avons essayé de faire notre estimation.

Cette enquête manque, elle aussi, de précision, mais elle permet cependant d'apprécier le degré d'autonomie du patient, chose qui lui importe peut-être le plus.

Notre questionnaire se clôt par une série de questions posées au malade : "Que pensez-vous du traitement dont vous bénéficiez ? Trouvez-vous

qu'il vous améliore plus que les traitements antérieurs ? Son effet se fait-il sentir toujours autant qu'au début ou trouvez-vous qu'il devient progressivement moindre ? Quelle serait votre réaction si on se proposait de vous le supprimer ?"

Il nous e, en effet, semblé important de prendre l'avis du malade lui-même sur la thérapeutique dont il bénéficie, nous enquérir, sans l'influencer, sur des points qui soulèvent notre curiosité, et noter le plus fidèlement possible son appréciation. Nos bilans, malgré tout le soin que nous apportons à leur établissement, ne sont que des aperçus instantanés et grossiers de l'état du malade, alors que lui peut nous dire comment il a senti son état évoluer au cours des années, et son avis est précieux pour l'appréciation à long terme de la thérapeutique. Une certaine prudence est néanmoins à adopter, certains patients étant par nature trop optimistes et voulant faire plaisir au médecin, d'autres, au contraire, ayant l'esprit critique développé à un point excessif.

Nous espérons que ce questionnaire, qui, à vrai dire, n'a guère d'originalité, mais qui a l'avantage d'être éprouvé depuis des années et figurer au dossier des malades, donne une vue correcte de nos patients et contribuera à l'établissement d'un document de quelque intérêt.

III - UTILISATION DU QUESTIONNAIRE ET ÉTABLISSEMENT DES RESULTATS

Les malades toujours suivis à la consultation ont été soumis au questionnaire que nous venons d'exposer. Nous avons joint à ce matériel les données chiffrées des bilans précédents et les éléments de leur dossier. Venaient ensuite le dépouillement de ces données et l'interprétation des résultats. Nous allons ici exposer brièvement

quelle a été notre marche dans ce travail et vers quels objectifs nous nous sommes plus particulièrement orienté .

Le principal but de la présente étude est d'exposer l'état clinique des malades recevant toujours un traitement antiparkinsonien à base de L. Dopa et de comparer leur état actuel à celui qui a été enregistré lors de bilans antérieurs. Pour ce, après avoir exposé les données générales concernant notre série : âge, sexe, ancienneté de la maladie, antécédents marquants et origine sociale de nos patients, nous avons établi le bilan après trois à quatre ans de traitement. Ce bilan est constitué de quatre chapitres. Il ne nous semble, en effet, pas logique d'établir une note englobant à la fois l'appréciation de la rigidité, de l'akinesie, du tremblement et de l'état fonctionnel. Il s'agit de symptômes différents, inégalement associés chez les malades et dont même le mécanisme physiopathologique est différent. Nous avons donc pensé qu'il était préférable d'établir quatre moyennes à partir du résultat de nos examens, appréciant chaque symptôme à un moment donné et permettant de comparer l'état à des dates différentes.

Un deuxième aspect de notre étude consiste en la comparaison de différents groupes de malades de notre série. Ainsi, nous étudierons l'incidence de l'association L. Dopa et inhibiteurs de la Dopa décarboxylase périphérique (Ro 4 4602), d'antécédents de thalamotomie ou de la nature post-encéphalitique de la maladie sur le résultat du traitement.

Nous relèverons les incidents et accidents survenus au cours du traitement ou persistants, les causes d'arrêt ou de décès.

Une mention spéciale sera faite sur les avis émis par nos patients sur la thérapeutique dont ils bénéficient.

R É S U L T A T S

Le nombre des malades ayant commencé à prendre de la L. Dopa en 1970 et 1971 s'élève à 55.

En fonction de l'année de début de traitement, leur répartition est la suivante :

1970	28
1971	27

Il s'agissait de :

Femmes	30
Hommes	25

Leur âge s'échelonnait entre 36 et 82 ans, 62,4 en moyenne.

La maladie évoluait depuis 6 ans en moyenne, avec des extrêmes de 1 à 23 ans.

Dans 48 cas, une étiologie idiopathique peut être retenue ; dans 6 autres cas, on trouve dans les antécédents une encéphalite lors de l'épidémie grippale de 1917-1918. Un cas prête à discussion, puisqu'il s'agit d'une forme pouvant être considérée comme conjugale : le mari d'une de nos patientes a présenté une forme post-encéphalitique (le malade, pour sa part, n'a pas eu d'encéphalite). Deux autres cas sont également intéressants, puisqu'il s'agit de formes familiales : parkinsoniens

enfants de parkinsoniens, dont un fils d'un : forme post-encéphalitique.

La profession de nos patients, avant une éventuelle retraite ou mise à l'invalidité, était :

Cadres	9
Commerçants	5
Fonctionnaires	5
Artisans	5
Ouvriers	9
Sans profession	22

Avant le traitement à la L. Dopa, la plupart des malades étaient déjà suivis par des neurologistes ; mais, faire la synthèse des médications qu'ils suivaient alors ne pourrait être précis. Ils recevaient une ou plusieurs médications classiques. Néanmoins, il faut signaler que 6 d'entre eux avaient subi une thalamotomie et que, pour deux d'entre eux, les interventions stéréotaxiques avaient porté successivement sur les deux côtés. Dans un seul cas, l'indication opératoire a été portée dans le service.

ARRETS DE TRAITEMENT

Parmi nos malades, nous savons que 11 ont vu leur traitement arrêté. Dans 9 cas, une ou plusieurs intolérances ont poussé à proposer l'interruption du traitement et, secondairement, deux de ces malades sont décédés. Dans deux autres cas, un décès est survenu sous traitement et probablement dû à une néoplasie digestive.

1)- Les décès.

Deux décès sont survenus après que le traitement ait dû être interrompu du fait d'une nécrose myocardique. La mort est survenue quelques mois

plus tard chez une femme âgée de 82 ans, chez qui le traitement a été institué après avis favorable du cardiologue. Elle a reçu pendant un mois 2 g par jour de L. Dopa et a présenté des précordialgies et une ischémie électrique. Le traitement a aussitôt été interrompu. Huit mois plus tard, elle est morte d'une récurrence.

Une autre patiente, traitée depuis 11 mois, à la dose de 3 g par jour avec un bénéfice réel, a présenté une nécrose myocardique. Un traitement à la L. Dopa a aussitôt été interrompu, et la réanimation a été semée de complications des plus graves. Néanmoins, la patiente est guérie et a été suivie quelque 20 mois ensuite dans le service, quand on nous a annoncé son décès sans en préciser la cause.

Un troisième malade, traité depuis 20 mois, à la dose de 2,5 g, maigrissait progressivement les douze derniers mois. Une dysphagie était trouvée à l'interrogatoire et a été explorée une première fois en Mars 1972 : le bilan a été négatif. En Juillet 1973, une cachexie majeure nécessite une réhospitalisation ; la radiographie de l'oesophage montre une virole serrée. Une gastrostomie est pratiquée, mais le malade meurt 48 heures plus tard. La vérification n'a pu être faite. Il est à noter que, sous Dopa, ce patient a fait un glaucome aigu ; le traitement a été interrompu deux mois, puis repris à la dose antérieure avec l'accord des ophtalmologistes.

Enfin, une patiente, présentant une forme probablement post-encéphalitique, est décédée en Mars 1974, après 37 mois de traitement avec un bon résultat par 2,5 à 3 g de Dopa, mais présentant quelques troubles digestifs. Les explorations faites peu avant son décès ont conclu à une néoplasie secondaire hépatique. La vérification n'a pu être faite et le foyer primitif reste inconnu.

2)- Les intolérances.

Dans 7 cas, le traitement a dû être interrompu pour intolérance. Les motifs de ces interruptions sont souvent multiples chez le même malade.

Dans 3 cas, des troubles psychiques sont en cause : à côté d'une pusillanimité du patient, d'une incompréhension du milieu familial, des troubles digestifs et des incidents d'hypotension ont poussé à un arrêt avant la fin du premier mois.

Un autre cas d'arrêt précoce est dû à des troubles graves du comportement, survenus au troisième mois.

Un autre patient, médiocrement amélioré, gêné par des troubles digestifs, ne souhaitait pas continuer un traitement qui a été interrompu au seizième mois.

Un autre enfin, tirant lui aussi un bénéfice médiocre, se plaignait d'asthénie et d'incidents hypotensifs. Son traitement a été interrompu au vingtième mois. Il est toujours suivi, traité par des médications classiques et a peu évolué.

LES PERDUS DE VUE

Dix malades ne viennent plus aux consultations régulières, soit que, pour quatre d'entre eux, ils soient suivis dans d'autres centres, soit que nous ayons sans nouvelles depuis plus d'un an, ou parfois même dès la fin de l'hospitalisation initiale.

MALADES TOUJOURS SUIVIS

Si l'on retranche à notre effectif initial les quatre décès, les sept arrêts et les dix mala-

des qui ne viennent plus, il reste 34 patients, dont nous allons juger maintenant l'état clinique et essayer d'apprécier l'évolution sous traitement.

En fonction de la date de la première prise de L. Dopa, ils se répartissent de la façon suivante :

DUREE DE TRAITEMENT	EFFECTIF
1970	19
1971	15

Parmi eux, il y a :

Femmes	19
Hommes	15

Leur âge s'échelonne de la façon suivante :

- de 40	41 à 50	51 à 60	61 à 70	71 et +
1	3	8	13	6

La moyenne d'âge est de 64,6 ans.

La maladie évolue depuis :

- de 5	6 à 10	11 à 15	16 à 20	21 et + années
8	14	10	0	2

avec des extrêmes de 3 et 27 ans, 6,5 en moyenne.

Le syndrome extra-pyramidal qu'ils présentent peut se rattacher à une étiologie :

Idiopathique	Post- encéphalitique	Cas litigieux
27	4	3

Nous qualifions de cas litigieux les formes familiales et la forme conjugale citées plus haut.

Il est à noter, parmi ces malades, deux formes juvéniles où tout un bilan a été fait pour éliminer toute affection à symptomatologie extra-pyramidale qui ne soit pas une maladie de Parkinson : maladie de Wilson, chorée chronique.

L'un de ces malades a vu sa maladie commencer à l'âge de 14 ans, en 1947. En 1965, il a subi une thalamotomie gauche dont il garde une hémiplégie droite pour séquelle. Du fait de cette double pathologie, nous consacrerons un paragraphe spécial à l'étude de son cas.

Un autre patient a commencé sa maladie à 35 ans et reçoit de la L. Dopa depuis 3 ans. Il est partiellement amélioré, car, aux doses supprimant son akinésie et son hypertonie, de violents mouvements anormaux viennent le gêner. Il a néanmoins continué à exercer sa profession.

Le traitement à la L. Dopa dure, si l'on prend Octobre 1974 pour référence, depuis 45 mois en moyenne (36 à 55 mois).

Le résultat à 3 ou 4 ans de traitement est communiqué dans le tableau suivant sous forme chiffrée et en comparaison avec les résultats à 1,6 et 12 mois de traitement et au bilan initial. La note apprécie l'importance de l'atteinte constatée lors des examens. Elle est établie, nous le rappelons, par le calcul de la moyenne des scores obtenus par chaque patient. Elle est donc de 0 si l'atteinte est nulle et va au pathologique.

SERIE COMPLETE DES MALADES TOUJOURS SUIVIS

RIGIDITE : note sur 12

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
7	5,1	4,5	3,75	4,6

AKINESIE : note sur 15

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
8,1	6,45	5,7	5,4	5,6

TREMBLEMENT : note sur 15

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
3,4	2,7	2,2	2,1	2,6

BILAN FONCTIONNEL : note sur 24

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
10,75	8,3	6,3	5,6	7,5

ECRITURE : note sur 3

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
1,7	1,15	1	1	1,2

MARCHE : note sur 3

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuel- lement
1,3	0,95	0,85	0,9	0,8

MALADES SOUS L. DOPA SEULE

Jusqu'à ces derniers mois, 21 malades reçoivent encore la L. Dopa sans l'association d'inhibiteurs de la dopa-décarboxylase. En effet, ce traitement les améliore plus ou moins bien et l'incidence des effets secondaires "périphériques" sur le résultat thérapeutique obtenu est chez eux nul ou négligeable. De plus, les facilités d'approvisionnement en ce produit étant plus grandes, le maintien de la thérapeutique simple se justifie encore.

Il est probable que, dès la commercialisation effective de l'association, un certain nombre de ces patients recevront la forme nouvelle. En effet, il ne paraît pas logique de priver cette catégorie de patients de recevoir la L. Dopa sous forme plus active et à doses moindres, d'éliminer des troubles digestifs persistants, d'apporter un meilleur confort en réduisant bien souvent le nombre des prises quotidiennes. Cependant, certains auteurs estiment, pour leur part, qu'il est préférable de garder en réserve la formule associant L. Dopa et inhibiteurs, lorsque le résultat obtenu avec la L. Dopa seule est satisfaisant, sans effets secondaires périphériques gênants, afin de disposer plus tard d'une arme de relance, en cas d'épuisement de l'effet bénéfique.

Dans notre série, 21 malades reçoivent la forme seule. En fonction de la date de la première prise, ils se répartissent de la façon suivante :

1970	12
1971	9

Parmi eux, on compte :

Femmes	11
Hommes	10

Leur âge se répartit entre 40 et 76 ans de la façon suivante :

- de 40	41 à 50	51 à 60	61 à 70	71 et +
1	2	6	7	5

La moyenne est de 61,5 ans.

Leur maladie évolue depuis :

- de 5	6 à 10	11 à 15	16 à 20	21 et + années
7	7	5	0	2

La forme étiologique de leur maladie est :

idiopathique	post-encéphalitique
19	2

Les deux malades présentant une forme juvénile sont dans ce groupe.

La durée du traitement varie entre 39 et 53 mois, 45 en moyenne.

Les doses qu'ils ont reçues ou reçoivent sont en moyenne :

Initialement	2,8 g
Au maximum	3,5 g
Actuellement	2,2 g

La réduction la plus importante est survenue entre le 3ème et le 16ème mois et avait pour cause:

Troubles digestifs	7
Troubles cardio-vasculaires	2
Dyskinésies	12
Troubles du comportement	1

Chez certains malades, plusieurs de ces causes se trouvaient associées.

MALADES SOUS L. DOPA SEULE

RIGIDITE : note sur 12

Initialement	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuellement
7	5,7	5,5	4,8	5,5

AKINESIE : note sur 15

Initialement	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuellement
8,1	6,9	6,3	6,2	7,6

TREMBLEMENT : note sur 15

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
4,4	4	3,1	3,3	3,5

BILAN FONCTIONNEL : note sur 24

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
10,8	8,8	7,5	6,8	8,2

ECRITURE : note sur 3

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
1,6	1,2	1,1	1,1	1,2

MARCHE : note sur 3

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
1,2	1,1	0,8	0,7	0,9

MALADES RECEVANT L'ASSOCIATION L. DOPA
ET INHIBITEURS DE LA DOPA DECARBOXYLASE

En raison de l'importance des effets secondaires périphériques, d'une insuffisance du résultat, 13 de nos malades reçoivent déjà le traitement associant la L. Dopa et les inhibiteurs de la Dopa décarboxylase.

En fonction du début du traitement, ils sont répartis de la façon suivante :

1970	7
1971	6

Il s'agit de :

Femmes	8
Hommes	5

dont l'âge s'échelonne de la façon suivante :

41 à 50	51 à 60	61 à 70	71 et +
1	5	6	1

avec des extrêmes de 45 à 73 ans.

Leur maladie évolue depuis :

de 5	6 à 10	11 à 15 ans
1	7	5

et sa forme étiologique est :

Idiopathique	Post-encéphalitique	Cas litigieux
8	2	3

Ils reçoivent un traitement à base de L. Dopa depuis 46 mois en moyenne (36 à 55 mois), durée pouvant se subdiviser de la façon suivante :

	L. Dopa	Association
Moyenne	30	13
Ecart	19 à 52	27 à 3

Les résultats cliniques sont donnés dans le tableau suivant. Il est à noter que bon nombre de ces changements de protocole thérapeutique ont été faits en ambulatoire, sans qu'un bilan chiffré préalable et après un mois n'ait été fait. Il ne serait donc pas significatif d'extrapoler le peu de données chiffrées dont on dispose à tous ces malades, mais on peut tenir compte des notes figurant à leur dossier :

Le résultat immédiat a été une relance de l'effet bénéfique chez tous les malades où la L. Dopa seule était insuffisante, une disparition des irrégularités tensionnelles, une raréfaction des troubles digestifs, mais les mouvements involontaires sont restés inchangés, voire plus intenses.

La date de passage s'échelonne entre le 12ème et le 52ème mois de traitement, 28ème en moyenne. La raison du passage est 3 fois pour troubles digestifs, 1 fois pour hypotension persistante, et 9 fois pour insuffisance d'effet de la L. Dopa seule.

MALADES RECEVANT L'ASSOCIATION L. DOPA
ET INHIBITEURS DE LA DOPA DECARBOXYLASE

RIGIDITE : note sur 12

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
7	4,5	4,1	3,2	3,3

AKINESIE : note sur 15

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
7,8	6	4,9	4,2	4,7

TREMBLEMENT : note sur 15

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
2,8	1,7	1,3	0,8	0,9

BILAN FONCTIONNEL : note sur 24

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
12	8,7	6,4	4,9	6,3

MARCHE : note sur 3

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
1,3	0,7	0,5	0,4	0,7

ECRITURE : note sur 3

Initiale- ment	à 1 mois	à 6 mois	à 1 an	Actuelle- ment
2	1,2	1,1	0,9	1,1

POSOLOGIE :

Dopa initiale g	Dopa maximum g	Association habituel- lement	
		Dopa mg	Inhibiteur mg
3,15	3,87	640	100

BILAN ACTUEL DES MALADES AYANT SUBI UNE THALAMOTOMIE

Cinq des malades de la présente série ont subi une intervention stéréotaxique à visée thérapeutique. L'indication opératoire n'a été portée qu'une seule fois dans le service. Chez trois de ces malades, l'intervention a été unilatérale; chez les deux autres, bilatérale.

L'un de ces patients, présentant un Parkinson idiopathique juvénile, garde un syndrome pyramidal séquella de cette intervention. Son bilan est présenté à part, puis englobé avec celui des autres :

	Sans le patient	Patient	Avec le patient
RIGIDITE / 12	5,5	10	8
AKINESIE / 15	9,5	14	12
TREMBLEMENT / 15	4	1	4
FONCTIONNEL / 24	11	17	12

FORMES POST-ENCEPHALITIQUES - BILAN ACTUEL

Quatre malades, toutes du sexe féminin, sont encore suivies pour syndrome parkinsonien post-encéphalitique traité par la L. Dopa depuis 3 à 4 ans. Leur âge est en moyenne de 69,5 ans (69 à 73 ans). L'ancienneté de leur maladie est de 12 ans en moyenne (52 à 3 ans). Ce dernier chiffre est probablement erroné, mais la malade en question était peu gênée avant d'être vue pour la première fois en 1971 ; ni elle, ni son entourage

n'ont pu être précis, sinon sur la réalité d'une encéphalite léthargique en 1918, et force nous est d'admettre cette date pour début de la maladie.

RIGIDITE	TREMBLEMENT	AKINESIE	FONCTIONNEL
3,5	2	3	7

LE 3 EFFETS SECONDAIRES

Le traitement à la L. Dopa, seule ou associée aux inhibiteurs de la Dopadécarboxylase, voit souvent ses effets bénéfiques limités par l'apparition d'effets secondaires. Nous indiquerons ci-dessous l'incidence des troubles digestifs, cardio-vasculaires, psychiques, des mouvements anormaux et fluctuations sur les malades de notre série, et nous exposerons également d'autres incidents qu'ils nous rapportent, mais qui ne peuvent être rattachés de façon certaine à la prise de L. Dopa.

1)- Les troubles digestifs.

a)- Lors de la mise en route du traitement.

Ils sont observés 33 fois chez nos 55 malades ; leur incidence est donc de 60 %. Souvent, ils ont été calmés par des moyens simples : pansements digestifs, prise de la Dopa en cours de repas, accélérateurs du transit. Néanmoins, dans 9 cas (16 %), ils étaient sévères, menant à un inconfort important du malade et, 1 fois, ils furent cause d'un arrêt définitif du traitement avant la fin même du premier mois.

b)- En cours de traitement.

Passé la période de mise en route, sur les 49 malades encore suivis, 22 présentaient

encore des troubles digestifs (45 %). Une fois, ils furent à l'origine d'un arrêt temporaire du traitement ; mais, devant l'aggravation de son état neurologique, le patient a préféré reprendre la Dopa, quitte à subir cet inconvénient.

Les troubles digestifs persistants ont été 6 fois la cause du passage au traitement associé.

De plus, dans notre série, par trois fois une lithiase biliaire venait renforcer les troubles digestifs provoqués par la L. Dopa et nous rappelons que deux de nos patients sont décédés d'une néoplasie touchant l'appareil digestif, ce qui montre l'importance d'une enquête complémentaire, même si la première idée venant à l'esprit devant ces troubles est de les rattacher au traitement.

c)- Persistants lors du dernier examen.

Sur les 21 malades toujours traités à la L. Dopa seule, 5, soit près de 25 %, se plaignent encore de quelques troubles digestifs : nausées le plus souvent ou bien douleurs digestives mal définies. Une malade prenant le traitement associé se plaint encore de nausées. Une autre présente une diarrhée depuis deux ans, que ce soit sous Dopa seule ou bien sous traitement associé ; aucune cause n'a été trouvée à cette diarrhée.

2)- Troubles cardio-vasculaires.

Avec les troubles digestifs, ils constituent ce que l'on peut considérer comme les effets secondaires périphériques du traitement à la Lévodopa. Bien que plus rares que les ennuis digestifs, ils n'ont pas épargné notre série :

a)- Lors de la mise en route du traitement.

Ils sont notés 12 fois lors de l'hospita-

lisation initiale chez nos 55 malades (22 %). Il s'agissait :

Hypotension orthostatique ...	9 cas
Bouffées d'extrasystoles	1 cas
Bradycardie	1 cas
Infarctus myocardique	1 cas

b)- En cours de traitement :

Après le premier mois de traitement, sur les 49 malades encore suivis, 10 fois des accidents cardio-vasculaires ont été relevés :

- 3 fois, des incidents d'hypotension avec syncope,
- 3 fois, une hypotension orthostatique simple,
- 1 fois, un malaise hypertensif,
- 1 accès de tachycardie,
- 1 malade se plaignait de précordialgies atypiques,
- 1 malade enfin a fait un infarctus au 9ème mois de traitement, avec 3 g par jour. On a aussitôt interrompu cette thérapeutique et les suites de l'infarctus ont été émaillées d'accidents multiples et graves. Elle est décédée près de 18 mois plus tard, alors qu'elle était traitée par l'amantadine.

c)- Actuellement :

Seule, une malade se plaint de précordialgies atypiques sans signes électriques.

3)- Les dyskinésies.

Contrairement aux troubles cardio-vasculaires ou digestifs, les mouvements anormaux sont des désordres d'origine centrale induits par le traitement. Ceci explique leur persistance au cours du temps et leur fréquence plus élevée quand le résultat thérapeutique est meilleur. Généralement, leur apparition est tardive, une sorte de "mise en charge" des centres cérébraux paraissant s'effectuer. Néanmoins, leur apparition est parfois précoce.

Dans notre série, nous avons noté 2 malades sur 55 qui ont présenté des dyskinésies dès le premier mois de traitement. Sur les 49 qui ont été suivis à un moment donné à la consultation, 26 (93 %) ont, un jour, présenté des mouvements involontaires, et à l'heure actuelle, sur 34 malades suivis, 23 ont des dyskinésies.

Cette proportion est encore plus grande si l'on considère les malades sous inhibiteur associé à la L. Dopa : sur 13 toujours suivis, 9, soit 82%, ont des dyskinésies, alors que ceux recevant de la L. Dopa seule, et qui sont animés de mouvements involontaires, sont 12 sur 21, soit 56 %.

On peut estimer que l'association, diminuant les effets périphériques et favorisant le passage de la barrière hémato-encéphalique, donne certes des résultats meilleurs, mais renforce l'incidence des dyskinésies. De plus, les malades préfèrent être gênés par des mouvements involontaires, plutôt que par une rigidité et une akinésie qu'entraînerait la réduction de la posologie.

Dans notre série, 3 malades présentent des mouvements involontaires de type choréique : ce sont les plus améliorés sur le plan rigidité qui ne peut plus être mise en évidence à l'examen. 6 autres malades présentent des mouvements involontaires d'un membre isolé : chez 3, c'est électivement un membre supérieur qui est atteint, à type de prono-supination de l'avant-bras avec flexion-extension du coude et du poignet ; chez 3 autres, il s'agit d'un membre inférieur, déroboement du genou à la marche, pouvant aller jusqu'à une genuflexion à chaque pas, ou bien, chez une autre patiente, un mouvement d'extension de tout un membre inférieur. Chez 8 malades, les dyskinésies sont limitées à la face, allant du simple mâchonnement à une véritable dystonie faciale. Enfin, on observe des mouvements des racines, parfois de toute la musculature axiale, réalisant une marche de lutteur de foire.

L'importance de ces dyskinésies est souvent rythmée avec les périodes de mieux que l'on observe dans la journée, réalisant ce que l'on appelle des fluctuations. Plus le malade est souple, plus les mouvements involontaires sont nombreux et importants. Nous consacrerons un paragraphe à l'étude de ce phénomène.

4)- Les troubles psychiques.

On attribue au traitement à la L. Dopa la survenue de troubles psychiques. Cependant, par elle-même, la maladie donne volontiers un fond anxieux, voire dépressif, aux patients. De plus, comme l'ont montré BECK et HOLZER, l'incidence des troubles psychiques est en rapport avec les antécédents psychiatriques. Nos malades ont été choisis en fonction de ces antécédents, ce qui peut expliquer la faible incidence de ces troubles dans notre série. Par ailleurs, dans un interrogatoire, parfois en présence de parents, il n'est guère facile, pour un non spécialiste que nous sommes, de mettre en évidence telle ou telle note psychiatrique mineure. Nous nous contenterons donc de dire ici que le fond anxieux est très souvent noté chez nos malades, que beaucoup rattachent le début de la maladie à un choc psychologique souvent important, et nous signalons les incidents notables survenus chez les malades de notre série.

Au début du traitement, on les trouve six fois. Une fois, il s'agissait de troubles du comportement ayant nécessité l'arrêt du traitement ; une autre fois, le traitement a également été interrompu, par la pusillanimité du malade, renforcée par des troubles digestifs, a entraîné l'interruption précipitée de l'hospitalisation initiale. Ailleurs, il s'agissait de malades anxieux, supportant mal l'hospitalisation. En cours de traitement, par trois fois, la pusillanimité du malade, l'incompréhension du traitement par l'intéressé et

son entourage ont conduit à l'arrêt du traitement. Un malade a présenté des troubles du comportement qui ont cédé à l'arrêt de l'amantadine, qu'il recevait conjointement à la L. Dopa. Enfin, une patiente a présenté un épisode dépressif.

5)- Les fluctuations.

Présentes chez la plupart des malades, leur importance est difficile à mettre en évidence par l'interrogatoire, car le malade est facilement influençable. Tous signalent une irrégularité d'action dans la journée et des périodes se comptant en jours où le mieux est plus net qu'à d'autres.

Nous nous contenterons de relever le fait qu'elles nous ont été signalées spontanément à neuf reprises et que, parmi elles, trois fois, elles sont très nettes. Il s'agit en effet de malades le mieux améliorés lorsqu'ils sont vus en période qu'ils qualifient bonne, et très rigides et akinétiques à d'autres.

Une de nos patientes, présentant des mouvements involontaires choréiques quand elle est dans sa "bonne" période, décrit ce phénomène ainsi : "Si je fais mes courses, je pars en gesticulant ; tout le monde me regarde, je vais d'un bon pas... Seulement, il faut que je me dépêche de rentrer, car je sais qu'à 5 heures je suis raide... L'autre jour, ça m'a prise dans la rue, à cent mètres de chez moi, et il m'a fallu une demi-heure pour les parcourir. Puis, ça a été mieux à nouveau".

Dans aucun cas, le changement de la répartition des doses n'a pu supprimer ce phénomène. Les malades le connaissent et essaient de s'organiser en conséquence.

6)- D'autres manifestations
sont également rapportées par les malades.

Dans 2 cas, une hypersialorrhée.

Des piétinements - Présents avant traitement, ils sont certes atténués, mais entravent notablement la liberté de la marche dans 2 cas.

Asthénie - Elle est majeure chez deux de nos malades, moindre chez deux autres.

Des pertes d'équilibre surviennent chez 3 patients.

Troubles respiratoires :

- Une patiente présente des épisodes de tachypnée.

- Un patient, au 35ème mois de traitement, alors qu'il recevait 3 g de L. Dopa par jour, a fait une détresse respiratoire aiguë par paralysie laryngée ayant nécessité trachéotomie et mise sous ventilation assistée pendant plusieurs jours. L'examen neurologique après cet épisode reste identique à ce qu'il était auparavant.

- Enfin, un de nos patients a présenté une albuminurie à 1,20 g par jour pendant plusieurs mois. Le bilan rénal, pratiqué à plusieurs reprises, était toujours normal.

o

o o

TRAITEMENTS ASSOCIES

La plupart des malades de notre série reçoivent, outre la L. Dopa, associée ou non à des inhibiteurs de la Dopa-décarboxylase, des antiparkinsoniens classiques et, parfois aussi, de l'amantadine.

Vus régulièrement en consultation, leur traitement a été ajusté au mieux pour avoir le bénéfice maximum de la Dopa, les inconvénients les plus discrets possibles ; mais, afin d'obtenir le meilleur résultat possible, d'autres thérapeutiques ont été associées à la L. Dopa.

Outre une rééducation régulière, ils reçoivent le plus souvent du Trihexyphénidyle (Artane⁺) à la dose de 2 à 6 mg par jour, de l'Amantadine (Mantadix⁺) à la dose de 100 à 300 mg par jour.

L'intérêt de ce traitement complémentaire est peut-être limité, mais il n'est pas négligeable, comme on a pu le constater lorsque la fabrication du Profénamide 5 (Parsidol⁺) a été interrompue. Les malades présentant une forme tremblante ont vu alors une recrudescence de leur tremblement, qu'aucune des autres drogues n'a pu atténuer.

o

o 2

A PROPOS D'UNE OBSERVATION
PRESENTANT QUELQUES PARTICULARITES

Un de nos patients, né en 1933, présente une forme juvénile de la maladie de Parkinson, puisqu'elle a débuté en 1947, alors qu'il était âgé de 14 ans. Il est connu depuis peu dans le service où un bilan étiologique a été pratiqué, notamment à la recherche d'une maladie de Wilson ou de chorée chronique dans la famille, bilan qui s'est avéré négatif.

En 1965, avant d'être connu dans le service, il subit une thalamotomie gauche dont il garde un syndrome pyramidal droit séquelle, si bien qu'à droite une spasticité accidentelle vient s'ajouter à la rigidité parkinsonienne.

En Janvier 1971, le traitement par la L. Dopa est institué. Le résultat est médiocre : akinésie et hypertonie persistent quoique atténuées ; des vomissements viennent entraver la progression initiale du traitement et, dès que la dose quotidienne atteint 2,5 g, d'importantes dyskinésies surviennent des deux côtés, alors que le malade est toujours hypertonique. Une tentative de traitement associé a également été faite, mais l'importance des mouvements anormaux a été telle qu'on a dû faire machine arrière.

Outre la particulière résistance de son syndrome extra-pyramidal à la L. Dopa, ce malade a la particularité de présenter des mouvements anormaux des deux côtés, alors qu'il a subi une thalamotomie et qu'accidentellement sa voie pyramidale a été gravement lésée dans cette intervention.

OPINION DES MALADES

Comme nous l'avons dit, alors que nous exposions le protocole de cette étude, l'examen de nos malades s'est terminé par une question sur l'opinion qu'ils avaient sur le traitement dont ils bénéficiaient.

La satisfaction est générale, sauf dans le cas d'une patiente qui, n'ayant pas compris qu'il s'agissait d'un traitement à visée substitutive, donc prolongé, se plaint de ne pas être encore guérie.

Les avis sont plus partagés quant à la constance du résultat dans le temps. La majorité trouvent qu'il fut une époque où ils ont été mieux et que, petit à petit, leur liberté fonctionnelle s'amenuise ; d'autres ne trouvent pas qu'il y ait eu d'épuisement de l'effet thérapeutique.

Enfin, tous ceux qui ont bénéficié du traitement associant L. Dopa et inhibiteurs de la Dopa-décarboxylase, signalent une relance au moment du passage avec un meilleur confort ; mais certains, qui reçoivent ce traitement depuis le plus long temps, trouvent également qu'il existe une certaine diminution de l'effet.

Nos malades sont unanimes pour affirmer qu'une interruption de leur traitement serait pour eux une catastrophe ; ce qui confirme, si besoin en était, l'apport majeur qu'a été la L. Dopa dans la thérapeutique des syndromes parkinsoniens.

DISCUSSION

Notre série est malheureusement trop limitée dans son effectif pour que des différences statistiquement significatives puissent être calculées. Néanmoins, les résultats que nous avons obtenus permettent de tirer quelques conclusions d'ensemble que d'autres travaux viennent confirmer (PEPIN, 1974 ; BONDUELLE, 1974).

Si l'on considère tous nos malades soumis à une L. dopathérapie depuis 3 à 4 ans, on observe tout d'abord un mieux considérable par rapport à l'état initial. La Lévodopa reste le meilleur traitement de la maladie de Parkinson. Cependant, l'enthousiasme initial doit être modéré. L'analyse de nos résultats, leur confrontation avec ceux d'autres auteurs montrent qu'au fil des ans, le résultat s'amenuise. Dans notre série, cet appauvrissement de l'effet thérapeutique est objectivé par des chiffres traduisant l'accentuation d'une symptomatologie extra-pyramidale résiduelle après 3 à 4 ans de traitement par rapport à celle notée après six mois et un an. Chez d'autres, cette diminution de l'effet thérapeutique se traduit par un glissement des bons résultats vers des catégories inférieures.

Notre groupe toujours traité par la L. Dopa seule paraît présenter un résultat moins bon que celui qui reçoit un traitement associant L. Dopa et inhibiteurs de la Dopa-décarboxylase. Pourtant, a priori, ce sont les moins bons résultats du traitement simple qui ont bénéficié de l'association.

Peut-on en conclure que l'association soit plus active ? Cette affirmation peut être faite, comme le confirment de nombreux travaux ; mais certains faits doivent être pris en considération.

1)- Les effets secondaires périphériques disparaissent à peu près toujours avec l'association.

2)- Du fait de cette réduction ou disparition des effets secondaires périphériques, une posologie meilleure de Dopa active peut être obtenue. Dans notre série, par exemple, si l'on tient pour réelle la proposition selon laquelle 100 mg de L. Dopa, associés à 25 mg d'inhibiteurs, correspond à 500 mg de Dopa pure, on constate que les patients au traitement simple reçoivent 2,4 g par jour, alors que les patients sous inhibiteurs reçoivent l'équivalent de 3,2 g.

3)- Chez nos malades, le traitement associé est institué depuis un maximum de 2 ans (le premier malade de notre série a reçu cette forme en Octobre 1972). Dans notre série, le recul est insuffisant pour conclure. Mais d'autres travaux, dont ceux de BARBEAU, ont montré que l'évolution des malades recevant des inhibiteurs de la Dopa-décarboxylase et de la Dopa est parallèle ou, peut-être, un peu plus lente que celle des patients sous L. Dopa seule.

Toujours est-il que, dans notre série, comme pour tous les auteurs, le traitement associé a permis une relance d'un effet parfois insuffisant de la Dopa seule, atténuant de façon plus nette la symptomatologie parkinsonienne et faisant disparaître les effets secondaires périphériques. Ce phénomène peut s'expliquer par une meilleure tolérance périphérique, un approvisionnement central en dopamine plus important et plus régulier.

Nos résultats montrent également que les formes post-encéphalitiques ont une réponse tout à fait

superposable à la réponse de la série globale ; de même, les malades présentant des antécédents de thalamotomie ne s'écartent guère des autres, sauf, peut-être, par une akinésie plus marquée. Les effectifs de ces deux catégories étant restreints, ce sont les seules déductions que l'on peut tirer de leur étude.

Si la L. Dopa atténue de façon importante la symptomatologie parkinsonienne dans un premier temps, à un moindre degré ensuite, elle induit toute une symptomatologie qui lui est propre. En premier lieu, ce sont les effets secondaires dus à sa décarboxylation périphérique, troubles digestifs et cardio-vasculaires, qui sont apparus. Cet obstacle a été en grande partie levé par l'association d'inhibiteurs de la décarboxylation périphérique. Restent les effets secondaires centraux, que GUILLARD qualifie de neuro-psychiatriques, et que BARBEAU appelle "long term dopa syndrom". En effet, à côté d'une symptomatologie parkinsonienne, d'abord considérablement réduite, puis revenant progressivement, apparaît toute une pathologie neurologique induite par la L. dopathérapie :

- des mouvements anormaux,

- des fluctuations,

souvent associés,

- des phénomènes d'akinésie paradoxale,

que nous trouvons chez un de nos patients,

- des troubles psychiques, non évidents dans notre série, mais cités par de nombreux auteurs.

La nature des mouvements anormaux présentés par les malades de notre série n'a rien de particulier. Ils vont des simples dyskinésies bucco-linguales à un aspect voisin d'une chorée chronique, passant par des dystonies ou des mouvements stéréotypés d'un ou plusieurs membres.

Chez nos malades, on retrouve partiellement les quatre stades de fluctuations que BARBEAU a décrits comme jalons évolutifs et non comme manifestations différentes :

- Type I : Simples périodes plus difficiles dans la journée, sans mouvements anormaux.

- Type II : Périodes d'akinésie plus marquée ; périodes de mouvements anormaux, sans qu'il y ait de relation entre les deux.

- Type III : Crises akinétiques soudaines, précédant généralement les dyskinésies, alternant brutalement avec des périodes de liberté avec ou sans mouvements anormaux ; diminution lente de l'efficacité de la Dopa et mouvements anormaux plus sévères qu'auparavant.

- Type IV : Périodes d'akinésie paradoxale, de fluctuations rapides et fréquentes de l'effet bénéfique et de dyskinésies ; les périodes de liberté sont obligatoirement dépendantes de la présence de mouvements involontaires.

BARBEAU attribue ces fluctuations à un très probable déséquilibre induit par la dopathérapie au niveau des centres cérébraux entre dopamine, noradrénaline et sérotonine. En effet, à côté des structures dopaminergiques, les centres touchés anatomiquement par le processus pathologique possèdent également des voies utilisant nor-adrénaline et sérotonine, éléments que la thérapeutique actuelle ne prend pas en compte.

Dans le cadre de cette pathologie induite par la L. Dopa, beaucoup d'auteurs signalent une détérioration intellectuelle. Nous ne l'avons pas constatée dans notre série ; mais, si l'histoire naturelle du Parkinson comprend cette détérioration, il faut également tenir compte du fait que nos patients vieillissent, et qu'en ce délai, surtout à la moyenne

d'âge des parkinsoniens, beaucoup d'individus, exempts de toute pathologie extra-pyramidale et de toute dopathérapie, voient leurs facultés intellectuelles s'amenuiser.

Pouvons-nous rapporter nos décès et accidents graves à la L. Dopathérapie ? Dans les deux cas de néoplasie, cela semble exclu. Dans les deux cas d'infarctus, la question peut être posée. Néanmoins, dans une population identique, exempte de Parkinson ou avec Parkinson sans L. Dopa, une fréquence identique d'accidents ischémiques peut s'observer. Il est donc difficile de rattacher de façon formelle ces infarctus à la thérapeutique.

L'effet thérapeutique de la L. Dopa, seule ou associée à des inhibiteurs de la décarboxylation périphérique, selon tous les auteurs, et comme le montre notre étude, s'amenuise au fil des ans. Quelles peuvent être les causes de ce phénomène ? Apporter une réponse, alors que de nombreux chercheurs se penchent sur ce problème, serait téméraire ; néanmoins, nous pouvons évoquer quelques hypothèses :

1)- Les malades, prenant de l'âge, voient, pour certains d'entre eux, par ce simple processus de vieillissement, leurs performances diminuer.

2)- La maladie évolue malgré le traitement. La dépopulation cellulaire des noyaux gris s'amplifie. Cette hypothèse est difficile à confirmer, étant donné l'impossibilité d'effectuer des examens anatomiques *in vivo* à différentes époques et comparer ainsi la densité et la qualité des cellules. Par ailleurs, les constatations anatomiques post-mortem qui ont été faites sont d'interprétation difficile. Elles constatent une lésion à un moment donné : celui du décès, et les dosages biochimiques qui sont effectués sont dépendants de l'heure de la dernière prise de L. Dopa, parfois

bien éloignée. Quant aux images cellulaires, si elles sont précises, elles ne peuvent apporter d'élément évolutif.

3)- A la longue, le métabolisme de la L. Dopa peut devenir différent.

4)- D'autres amines cérébrales, nor-adrénaline et sérotonine principalement, voient leurs taux perturbés à côté de celui de la dopamine, du fait de la continuation du processus pathologique et d'un déséquilibre induit par la thérapeutique.

Ces différentes causes viennent certainement s'imbriquer ; d'autres également doivent intervenir, et c'est de l'éclaircissement de ce phénomène que dépend, en partie, l'avenir des thérapeutiques anti-parkinsoniennes.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude, nous pouvons donc répondre aux deux questions que nous nous posions. La thérapeutique anti-parkinsonienne à base de Lévodopa voit son effet diminuer au fil des ans, et, à l'enthousiasme qu'ont pu donner les premiers résultats, doit succéder une recherche sans cesse approfondie pour soulager nos patients de façon plus durable.

Certes, nos malades sont et restent améliorés par rapport à leur état initial et à ce qu'ils seraient sans la Lévodopa ; cette dernière reste l'arme majeure et la plus efficace dont nous puissions disposer. Mais ces résultats ne peuvent pas nous laisser sans quelque inquiétude.

En effet, cette thérapeutique, que l'on a dite substitutive, laisse de côté les problèmes posés par les autres neuro-transmetteurs cérébraux dans le cadre de la maladie de Parkinson. Si le locus niger est atteint, provoquant une diminution de la teneur en dopamine du striatum, le locus coeruleus, le noyau dorsal du vague le sont aussi, et les voies qui en sont issues ne sont pas dopaminergiques. Nos traitements ignorent ce point et créent une pathologie probablement due à un déséquilibre des médiateurs chimiques cérébraux.

Par ailleurs, les causes premières de la mala-

die de Parkinson restent des inconnues.

Pour conclure, reprenons cet appel lancé par André BARBEAU, l'un des pionniers de la L. Dopa, lors d'un récent congrès à Montpellier :

"L'avenir n'est pas dans de nouvelles formes de Dopa, associée ou non à des inhibiteurs, associée ou non à des neuro-transmetteurs. Il faut plutôt reprendre les études à leur point de départ, savoir pourquoi la dopamine baisse, pourquoi les cellules pigmentées meurent. Nous n'avons, en effet, jamais guéri un seul Parkinsonien et ne le ferons pas tant que nous n'aurons pas réglé ce problème".

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Paris-Ouest,

A. GROSSIORD

Le Président de la thèse,

A. GROSSIORD

B I B L I O G R A P H I E

ALBE-FESSARD D. - Tentative d'explication neuro-pathologique du Parkinson.
Symp. Bel-Air, IV, Sept. 1972 - Masson, éd.,
pp. 243-262.

BALDESSARINI R.J. and CHACE K.V.- Metabolism of
L. Dopa after inhibition of COMT.
Europ. J. Pharmacol. 17, 163, 1972.

BALLIVET J. et DUMAS R.- Associations médicamenteuses avec la L. Dopa.
La Vie Médicale, Hors série, 1972/4, p. 90.

BARBEAU A.- Preliminary observations on abnormal catecholamine metabolism in basal ganglia diseases.
Neurology (Minneapolis), 1960, 10, 5, pp. 446-451.

BARBEAU A.- The pathogenesis of Parkinson's disease: a new hypothesis.
Canad. Med. Ass. J., 1962, 87, pp. 802-807.

BARBEAU A.- Effect of phenothiasines on dopamine metabolism and biochemistry of Parkinson's disease.
Agresologie, 1968, 9, p. 195.

BARBEAU A.- Parkinson's disease as a systemic

disorder.- In Third Symposium on Parkinson's disease. (F.J. Gillingham, I.M.L. Donaldson, ed.) - E. & S. Livingstone LTD, Edinburg, 1969, p. 66.

BARBEAU A.- Modifications of Parkinson's disease a critical review of nine years experience.- Canad. Med. Ass. J., 1969, 101, p. 791.

BARBEAU A.- L. Dopa therapy in Parkinson's disease. - Canad. Med. Ass. J. 107, pp. 791-800.

BARBEAU A.- Functions of the striatum. A new proposal based on experience with L. Dopa in extrapyramidal disorders.- Symp. Bel-Air, IV, Sept. 1970, Masson, éd., pp. 385-402.

BARBEAU A.- Dopamine and diseases.
Canad. Med. Ass. J. 103, pp. 824-832, 1970.

BARBEAU A.- La maladie de Parkinson et le métabolisme des amines cérébrales.
Rev. Prat. 1970, XX, 32, pp. 5165-5173.

BARBEAU A.- Long term side effects of Levodopa.- Lancet 1971, 2, p. 395.

BARBEAU A.- Treatment of Parkinson's disease with L. Dopa and Ro 4 4602 : review and present status.
In Advances in Neurology, vol. 2 : Treatment of Parkinsonism. The role of dopa decarboxylase inhibitors.- Ed. by M.D. Yahr Raven Press, New-York, 1973; pp. 173-198.

BARBEAU A.- Autres perspectives d'utilisation de la L. Dopa en médecine.
Rev. Méd. 1974, 15, pp. 1597-1603 (Biblio.).

BARBEAU A., GILLO JOFFROY L., BOUCHER R., NOWAC-ZYNSKI W. and GENEST S.- Renin-Aldosterone system in Parkinson's disease.
Science 1969, 165, 3890, pp. 291-292.

BARBEAU A., GILLO JOFFROY L. and MARS H.- Treatment of Parkinson's disease with Levodopa and Ro 4 4602.
Clin. Pharmacol. Therapeutics 1970, 12, 2, pp. 353-359.

BARBEAU A., GILLO JOFFROY L. et MARS H.- Etude comparative de la L. Dopa seule ou associée au Ro 4 4602.
Symp. Bel-Air IV, 1970, Masson, éd., pp. 451-454.

BARBEAU A., MARS H., BOTEZ M.I. et JOUBERT - Levodopa combined with peripheral inhibition in Parkinson's disease.
Can. Med. Ass. J. 1972, 106, pp. 1169-1174.

BARBEAU A., MURPHY G.F. and SOURKES T.L.- Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia.
Science 1961, 133, p. 1706.

BARTOLINI G., TISSOT R. et PLEISCHER A.- Métabolisme et pharmacodynamique de la L. Dopa.
Colloque Larodopa Roche, 21 Sept. 1970, pp. 9-16.

BECK H. et HOLZER J.- Résultats thérapeutiques de la L. Dopa dans les syndromes parkinsoniens.
Colloque Larodopa Roche, 21 Sept. 1970, pp. 27-46.

BEDARD P., LAROCHELLE L., PARENT A. et POIRIER L.J.- Experimental physiopathology of the strio-pallidal system.
Symp. Bel-Air IV, 1970, Masson éd., pp. 231-241.

- BIRKMAYER W. and HORNYKIEWICZ O.- Der L₃₋₄-Dioxy-phenylalanin (=dopa). Effect bei der Parkinson Akinese.
Wien. Klin. Wsch. 1961, 13, 45, pp. 787-788.
- BIRKMAYER W., LINAUER W. et MENTASTI M.- Traitement à la L. Dopa combinée à un inhibiteur de la décarboxylase (Ro 4 4602).
Symp. Bal-Air IV, Masson éd., 1970, pp. 435-441.
- BIRKMAYER W.- Modern treatment of Parkinsonism.
Z. Neurol. 202, pp. 257, 280, 1972.
- BOHUON Cl.- Métabolisme de la L. Dopa chez l'homme.
Colloque Larodopa Roche, 21 Sept. 1970, pp. 17-25.
- BOHUON Cl.- Les biochimistes devant les problèmes thérapeutiques de la L. Dopa.
La Vie Médicale, Hors série 1972/4, pp. 5-18.
- BONDUELLE M., BOUYGUES P. et LORMEAU G.- Complications psychiques des traitements par la L. Dopa.
Colloque Larodopa Roche, Paris, 21 Sept. 1970, p. 89.
- BONIS A. et HOSSARD M.- Action thérapeutique de la L. Dopa chez les parkinsoniens opérés et comparaison des résultats des deux traitements successifs.
La Vie Médicale, Hors série, 1973/4, pp. 95-98.
- BOUDIN G., GUILLARD A., FABIANI J.M. et HAGUENAU M.- Indications et résultats du traitement par les monoamines dans les syndromes parkinsoniens. Les médiateurs chimiques ; leur rôle dans la physiopathologie de la motricité, de la vigilance et du comportement.- Masson, éd., Paris, 1972, pp. 79-97.

BOUDIN G., CASTAIGNE P., LHERMITTE F., BECK H.,
GUILLARD A., MARTEAU R., PEPIN B., RONDOT P.,
RAPHY B.- Traitement des syndromes parkinso-
niens à la L. Dopa. A propos de 177 cas.-
Symp. Bel-Air IV, 1970 - Masson, éd., pp. 411-
418.

BRISAUD E.- 23ème Leçon : Nature et pathogénie de la
maladie de Parkinson.- In Leçons sur les Mala-
dies nerveuses - Masson, Paris, 1895, pp. 488-
501.

CALNE D.B., REID J.L., VAKIL S.D., RAO S., PETRIE A.,
PALLIS C.A., GAIRLER J., THOMAS P.K. and HILSON
A.- Idiopathic parkinsonism treated with an
extracerebral decarboxylase inhibitor in combi-
nation with levodopa.
Brit. Med. J. 1971, 8, pp. 729-732.

CARLSSON A.- The occurrence, distribution and physio-
logical role of catecholamines in nervous system.
Pharmacol. Rev. 1959, 11, pp. 490-493.

CASTAIGNE P., RONDOT P. et RIBADEAU-DUMAS J.L.- Trai-
tement médical de la maladie de Parkinson.
Ann. Méd. Int. Paris, 1972, 123, pp. 357-364.

CHARCOT J.M.- Leçons sur les maladies du système ner-
veux faites à la Salpêtrière. Recueillies et
publiées par A. Bourneville. Delahaye et Lecro-
nier, éd., Paris, 1892, pp. 155-188.

COTZIAS G.C.- Dopa and Parkinsonism.
Brit. Med. J., 1967/3, n° 5563, p. 497.

COTZIAS G.C., PAPAVALIOU P.S. and GELLEN R.- Modi-
fications of parkinsonism chronic treatment with
Levodopa.
New-England J. Med. 1969, 280, pp. 337-345.

COTZIAS G.C., PAPAVALILIDU P.S., STECK A. et DUBY S.-
Parkinsonism and Levodopa.

Clin. Pharmacol. Therapeutics, 1971, 12, pp.319-322.

DE AJURIAGUERRA J.- Introduction.

Symp. Bel-Air IV, 1970, Masson, éd., pp. 15-22.

DE AJURIEGUERRA J.- Etude psycho-pathologique des parkinsoniens.

Symp. Bel Air IV, 1970. Masson, éd., pp. 327-351.

DUVOISIN R.C.- The evaluation of extrapyramidal disease.

Symp. Bel Air IV, 1970, Masson éd., pp. 313-325.

ERICSSON A.D.- Potentialisation of the L. Dopa effect in man by use of COMT inhibitors.

J. Neurol. Sciences, 1971, 14, p. 193.

ERICSSON A.D.- Combined treatment of parkinsonian tremor with propranolol and levodopa.

J. Neurol. Sciences, 1971, 14, p. 491.

EHRINGER H. et HORNYKIEWICZ O.- Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems.

Klin. Wschr. 1960, 38, 24, pp. 1236-1239.

ESCOUROLLE R., DE RECONDO J. et GRAY F.- Etude anatomopathologique des syndromes parkinsoniens.

Symp. Bel-Air IV, 1970 - Masson, éd., pp. 175-229 (Bibliogr.).

FEHLING C.- Treatment of Parkinson's syndrome with L.dopa. A double blind study.

Acta Neurol. Scand. 1966, 42, pp. 367-372.

FISHER J.E. and BALDERASSINI R.J.- False neurotrans-

mitters and hepatic failure.
Lancet, 1971, 2, pp. 75-79.

FUXE K., HOKFELT J. et UNGERSTEDT U.- Localization of monoamines in the central nervous system.
Symp. Bel-Air IV, 1970 - Masson, éd., pp. 23-60.

GAUTHIER G. et TISSOT R.- Remarques cliniques sur les syndromes extra-pyramidaux.
Symp. Bel-Air IV, 1970 - Masson, éd., pp. 301-311.

GUILLARD A.- Traitement des syndromes parkinsoniens avec la L. Dopa et l'association de L. Dopa et d'inhibiteurs de la décarboxylase.
Brux. Méd. 1972, 52, pp. 673-680.

HOLZER J. et BECK H.- Etude à long terme du traitement des syndromes parkinsoniens par la L. Dopa.
La Vie Médicale, Hors série 1974/4, pp. 19-32.

HORNYKIEWICZ O.- Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function.
Pharmacol. Rev. 1966, 18, p. 925.

HORNYKIEWICZ O.- Histochemistry, biochemistry and pharmacology and brain. Catecholamines in extrapyramidal syndromes in man.
Symp. Bel-Air IV, 1970 - Masson, éd., pp. 143-157.

HORNYKIEWICZ O.- Mechanism of action of L. Dopa in Parkinsonism in recent advances in neurology. Vol. 2 :-Treatment of Parkinsonism. The role of dopa decarboxylase inhibitors.
Ed. by M.D. Yahr Raven Press, New-York, 1973, pp. 1-11.

HORNYKIEWICZ O.- How does L. Dopa work in Parkinsonism.
In L. Dopa and parkinsonism, ed. by A. Barbeau

and F.H. Mc Dowell, F.A. Dawis, Philadelphia,
1973.

HUNTER K.R., HOLLMAN D., LAURENCE D.R. et STERN G.M.-
Levodopa in parkinsonian patients with heart-
disease.
Lancet, 1971, 1, 7706, pp. 932-934.

KLAWANS H.L. et GARWIN S.S.- Treatment of parkinsonism
with L. Dopa.
Dis. New-Syst. 1969, 30, 737-746.

KLAWANS H.L.Jr. et Mc KENDALL - Observations on the
effect of Levodopa on tardive lingual-facial-
buccal dyskinesia.
J. Neurol. Sci. 1971, 14, 2, pp. 189-192.

LAPLANE D. et DOURDAIN F.- Traitement médical de la
maladie de Parkinson.
Rev. Prat. 1970, 20, 32, pp. 3247-3258.

LEWY F.H.- Paralysis Agitans. J. Pathologische Anatomie.
In Handbuch der Neurologie (M. Lewandowsky, éd.)
Springer, Berlin, 1912, p. 920.

LEWY F.H.- Zur Pathologischen Anatomie der Paralysis
Agitans.
Dtsh. Z. Nervenheilk 1913, 50, pp. 50-55.

LHERMITTE F., ROSA A., COMOY E. et BOHUON Cl.- Mouve-
ments anormaux provoqués par la L. Dopa et ano-
malies du métabolisme de la dopamine.
Rev. Neurol., 1973, 129, pp. 313-324.

Mc DOWELL F., LEE S.E., SWIFT T., SWEET R., OGSBURY S.
et KESSLER - Treatment of Parkinson's syndrome
with L. Dopa.
Ann. Med. Int. 1970, 72, I, pp. 29-35.

MAMO H.- Physiopathologie de la maladie de Parkinson.
Rev. Prat. 20, 1970, 32, pp. 5143-5164.

%ALITZ S. et KANZLER M.- L. Dopa behavioural effects.
Symp. Bel-Air IV, 1970 - Masson, éd., pp. 467-484.

MARTIN W.E.- Adverse reaction during treatment of
Parkinson's disease with Levodopa.
J. Amer. Med. Ass. 1971, 216, 12, pp. 1973-1983.

MONES R.J.- Parkinson's disease treated with L. Dopa.
Three years follow up rapport.
N.Y. State J. Med. 72, pp. 2749-2950.

MONES R.J.- An analysis of six patients with Parkinson's
disease who have been unresponsive to
L. Dopa therapy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 36, 362-367,
1973.

PETIT H.- Maladie de Parkinson et Levodopa. A propos
de 300 cas suivis depuis deux ans.
Lille Méd. 1972, 17, pp. 1353-65.

PEPIN B.- Dérèglements tensionnels au cours du traitement
par la L. Dopa.
Colloque Larodopa Roche, 21 Sept. 1970, pp. 85-86.

PEPIN B.- Etat des parkinsoniens après trois ans de
traitement à la L. Dopa.
Conférence du 11 Juin 1974 à la Salpêtrière
(non publié).

POIRIER L.J.- Le système strio-pallidal et ses mécanismes
au regard de la physiopathologie extra-pyramidale.
Presse Méd., 1970, 78, 31, 1395-1400 (Bibliogr.).

RIBADEAU-DUMAS J.L.- L. Dopa et maladie de Parkinson.-
Rev. Méd. 1974, 25, pp. 1580-1586.

RINNE U.K.- Recent advances in the treatment of Parkinsonism with drugs.
Acta Neurol. Scand. (Suppl.), 1972, 51, pp. 59-103.

RONDOT P. et GUILLARD A.- La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens.
Enc. Méd.-chir.-Encéphale, 3/1972, 17062 A-10, pp. 1-20.

RONDOT P.- Echecs primaires et secondaires du traitement par la L. Dopa.-
La Vie Médicale, Hors série, 1972/4, pp. 75-77.

RONDOT P.- Les inhibiteurs de la dopa-décarboxylase associés à la L. Dopa dans le traitement de la maladie de Parkinson.
Rev. Prat. 1974, 24, pp. 1211-1219.

RONDOT P. et RIBADEAU-DUMAS J.L.- Dopamine et mouvements anormaux.
Rev. Neurol. 1972, 122, pp. 59-113.

RONDOT P. et RIBADEAU-DUMAS J.L.- La L. Dopa en pratique neurologique à l'exclusion de la maladie de Parkinson.
Rev. Méd. 1974, 25, pp. 1573-1579.

RUSWORTH G.- Spasticity and rigidity. An experimental study and review.
J. Neurol. Neurosurg. 1960, 23, 2, pp. 421-429.

SIEGFRIED J.- Deux cas d'expérience avec la L.-Dopa.
Rev. Neurol. Paris, 1970, 122, 4, pp. 243-248.

SIEGFRIED J.- La L. Dopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase dans le traitement actuel de

la maladie de Parkinson.- Symp. Bel-Air IV, 1970, Masson, éd., pp. 443-450.

SIGWALD J.- Théraputique des syndromes parkinsoniens par les traitements classiques. Traitement de la maladie de Parkinson par l'amantadine. Symp. Bel-Air IV, 1970, Masson, éd., pp. 369-383.

SIGWALD J. et RAVERDY Ph.- Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens. E.M.C., Encéphale, 1962/3, 17062 A-10, pp.1-14.

SOURKES Th.- Metabolism of monoamines in extrapyramidal disorders. Symp. Bel-Air IV, 1970, Masson, éd., pp. 129-141.

SOURKES T.L. et POIRIER U.J.- Neurochemical bases of tremor and other disorders of mouvement. Can. Med. Ass. J., 1966, 94, 2, pp. 53-60.

TISSOT R., GAILLARD J.M., GUGGISBERG, GAUTHIER G. et DE AJURIAGUERRA J.- Thérapeutique du syndrome de Parkinson par la L. Dopa per os associée à un inhibiteur de la décarboxylase Ro 4 4602. Presse Médicale, 1969, 77, 17, pp. 619-622.

TISSOT R. et GAUTHIER G.- Thérapeutique des syndromes parkinsoniens par la L. Dopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase. Symp. Bel-Air IV, 1970 - Masson, éd., pp. 455-466.

TISSOT R. et DE AJURIAGUERRA J.- Maladie de Parkinson. Quatre ans d'expérience de traitement de L. Dopa associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase. Etude clinique et biochimique. Nouv. Presse Méd., 1973, 2, pp. 315-316.

TRETIAKOFF C.- Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Sommering avec

quelques déductions relatives à la pathogénie
des troubles du tonus musculaire et de la mala-
die de Parkinson.

Thèse Médecine Paris, 1919.

WARROT - Parkinson et L. Dopa. Nos premiers résultats.
Lille Médical 1971, 16, 5, pp. 765-767.

YAHR M.D., DUVOISIN M.R.C., SCHEAR M.S., BACRET R.E.
et HOEHN M.M.- Treatment of Parkinsonism with
Levodopa.
Arch. Neurol. 1969, 21, 343-345.

YAHR M.D.- Result of long term administration of L.
Dopa.-
Symp. Bol-Air IV, 1970 - Masson, éd., pp. 403-
410.

YAHR M.D. et DUVOISIN R.C.- Pyridixine, Levodopa and
L.alpha-methyldopa hydrazine regimen in Parkin-
sonism.
J. Amer. Med. Ass. 1971, 216, 13, pp. 21-41.

YAHR M.D.- The treatment of Parkinsonism. Current
concepts.
Med. Clin. North-Am. 1972, 56, pp. 1377-1392.

ZIEGLER W.H.- Effets secondaires de la L. Dopa.
Colloque Larodopa Roche, 21 Sept. 1970, pp. 47-
53.

